

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391848 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.07

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

(22) Дата подачи заявки
2021.12.23

(54) КОМПОЗИЦИИ ИЗ МОДИФИЦИРОВАННЫХ TREM И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/130,375; 63/130,374; 63/130,387;
63/130,373; 63/130,381; 63/130,377

(32) 2020.12.23

(33) US

(86) PCT/US2021/065159

(87) WO 2022/140702 2022.06.30

(71) Заявитель:
ФЛЭГШИП ПАЙОНИРИНГ
ИННОВЕЙШНЗ VI, ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
Анастасиадис Теони, Батлер Дэвид
Чарльз Доннелл, Кубица Нил, Ли
Цини, Нгоуноу Вети Арманд Гатьен,
Ван Гуанлянь (US)

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

(57) Настоящее изобретение в целом относится к эффекторным молекулам на основе тРНК (TREM), содержащим структурную единицу, связывающую асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR), а также к композициям и способам, связанным с ними.

A1

202391848

202391848

A1

ИЗМЕНЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

КОМПОЗИЦИИ ИЗ МОДИФИЦИРОВАННЫХ TREM И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/130373, предварительной заявки на патент США № 63/130374, предварительной заявки на патент США № 63/130375, предварительной заявки на патент США № 63/130377, предварительной заявки на патент США № 63/130381 и предварительной заявки на патент США № 63/130387, каждая из которых была подана 23 декабря 2020 года. Полное содержание каждой из вышеуказанных заявок настоящим включено посредством ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

тРНК представляют собой сложные молекулы РНК, которые обладают целым рядом функций, включая способность инициировать синтез и элонгировать белки.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении, среди прочего, описан объект, представляющий собой эффекторную молекулу на основе тРНК (TREM), содержащий структурную единицу, связывающую асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR), а также композиции и способы их применения. ASGPR-связывающая структурная единица может быть конъюгирована с нуклеиновым основанием в пределах объекта, представляющего собой TREM, или в пределах межнуклеотидной связи объекта, представляющего собой TREM, или на конце (например, 5'- или 3'-конце) объекта, представляющего собой TREM. В варианте осуществления объект, представляющий собой TREM, предусматривает TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM. В варианте осуществления нуклеиновое основание предусматривает аденин, тимин, цитозин, гуанозин или урацил или их вариант или модифицированную форму.

В одном аспекте объект, представляющий собой TREM (например, TREM), описанный в данном документе, содержит последовательность формулы A: [L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2] (A), где TREM независимо содержит ASGPR-связывающую структурную единицу. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит ASGPR-углевод и ASGPR-линкер. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит структурную единицу на основе галактозы (Gal) и/или N-ацетилгалактозамина (GalNAc). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит несколько структурных единиц на основе Gal и/или GalNAc (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более структурных единиц на основе Gal и/или GalNAc). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит структурную единицу на основе трехразветвленного GalNAc. В варианте осуществления TREM дополнительно содержит химическую модификацию (например, фосфотиоатную межнуклеотидную связь или 2'-модификацию в структурной единице, представляющей собой рибозу, в пределах TREM).

В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится на нуклеиновом основании в пределах нуклеотида в TREM. В варианте осуществления

ASGPR-связывающая структурная единица находится на 5'-конце TREM. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится на 3'-конце TREM.

В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в домене TREM, выбранном из L1, домена ASt 1, L2, домена DH, L3, домена ACH, домена VL, домена TH, L4 и домена ASt 2. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в области L1. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в домене ASt 1. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в области L2. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в домене DH. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в области L3. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в домене ACH. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в домене VL. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в домене TH. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в области L4. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в домене ASt 2.

В варианте осуществления у TREM, содержащей ASGPR-связывающую структурную единицу, сохраняется способность поддерживать синтез белка, загружаться синтетазой, связываться фактором элонгации, вводить аминокислоту в пептидную цепь, поддерживать элонгацию и/или поддерживать инициацию трансляции. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит по меньшей мере X смежных нуклеотидов без химической модификации, где X превышает 10. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит не более 5, 10 или 15 нуклеотидов такого типа (например, A, T, C, G или U), который не содержит химическую модификацию. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 или 80 нуклеотидов такого типа (например, A, T, C, G или U), который не содержит химическую модификацию. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит по меньшей мере X смежных нуклеотидов, содержащих химическую модификацию, где X превышает 10. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит не более 5, 10 или 15 нуклеотидов такого типа (например, A, T, C, G или U), который содержит химическую модификацию. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 или 80 нуклеотидов такого типа (например, A, T, C, G или U), который содержит химическую модификацию. В варианте осуществления химическая модификация представляет собой встречающуюся в природе химическую модификацию или не встречающуюся в природе химическую

модификацию (например, фосфотиоатную межнуклеотидную связь или 2'-модификацию в структурной единице, представляющей собой рибозу, в пределах TREM). В варианте осуществления химическая модификация предусматривает флуорофор.

В другом аспекте TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, или композиция на ее основе, описанные в данном документе, могут применяться для модулирования параметра продуцирования (например, параметра экспрессии и/или параметра передачи сигнала) РНК, соответствующей последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей эндогенную открытую рамку считывания (ORF) с кодоном преждевременной терминации (PTC), или кодируемого ею полипептида.

В другом аспекте TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, или композиция на ее основе, описанные в данном документе, могут применяться в способе модулирования параметра продуцирования мРНК, соответствующей эндогенной открытой рамке считывания (ORF), или кодируемого ею полипептида у субъекта, при этом ORF содержит кодон преждевременной терминации (PTC), который предусматривает приведение субъекта в контакт с TREM, содержащей ASGPR-связывающую структурную единицу, или композицией на ее основе в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования параметра продуцирования мРНК или полипептида, где TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, имеет антикодон, который спаривается с кодоном, имеющим первую последовательность, за счет чего осуществляется модулирование параметра продуцирования у субъекта. В варианте осуществления параметр продуцирования предусматривает параметр передачи сигнала и/или параметр экспрессии, например, описанные в данном документе.

В другом аспекте TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, или композиция на ее основе, описанные в данном документе, могут применяться в способе лечения субъекта, имеющего эндогенную открытую рамку считывания (ORF), которая содержит кодон преждевременной терминации (PTC), который предусматривает обеспечение TREM, содержащей ASGPR-связывающую структурную единицу, или композиции на ее основе, где TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит антикодон, который спаривается с PTC в ORF; приведение субъекта в контакт с TREM, содержащей ASGPR-связывающую структурную единицу, или композицией на ее основе в количестве и/или в течение времени, достаточных для лечения субъекта, за счет чего осуществляется лечения субъекта. В варианте осуществления PTC предусматривает UAA, UGA или UAG.

В другом аспекте TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, или композиция на ее основе, описанные в данном документе, могут применяться в способе лечения субъекта, у которого имеется заболевание или нарушение, ассоциированные с кодоном преждевременной терминации (PTC), который предусматривает обеспечение TREM, содержащей ASGPR-связывающую структурную единицу, или композиции, описанных в данном документе; приведение субъекта в контакт с TREM, содержащей ASGPR-связывающую структурную единицу, или композицией на ее основе в количестве

и/или в течение времени, достаточных для лечения субъекта, за счет чего осуществляется тем лечение субъекта. В варианте осуществления РТС предусматривает UAA, UGA или UAG. В варианте осуществления заболевание или нарушение, ассоциированные с РТС, представляют собой заболевание или нарушение, описанные в данном документе, например, рак или моногенное заболевание.

Дополнительные признаки любого из вышеуказанных объектов, представляющих собой TREM (например, TREM, коровых фрагментов TREM, фрагментов TREM, композиций на основе TREM, препаратов, способов получения композиций и препаратов на основе TREM и способов применения композиций и препаратов на основе TREM) включают один или несколько из следующих пронумерованных вариантов осуществления.

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

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1A-1J показаны фотографии, на которых изображены ASGPR-экспрессирующие клетки U2OS, трансфицированные иллюстративными TREM, содержащими ASGPR-связывающую структурную единицу, которые описаны в данном документе. В данном эксперименте поглощение TREM, содержащих остов под SEQ ID NO. 650 со ASGPR-связывающими структурными единицами в различных положениях вдоль последовательности и конъюгированных с Cu_3 , контролировали и визуализировали посредством флуоресцентной микроскопии.

На фиг. 2 показано графическое представление результатов флуоресцентной микроскопии с фиг. 1A-1J. Результаты изображены в виде среднего значения интенсивности относительно концентрации олигонуклеотида (нМ), доставленного в клетки.

На фиг. 3A-3H показаны фотографии, на которых изображены ASGPR-экспрессирующие клетки U2OS, трансфицированные иллюстративными TREM, содержащими ASGPR-связывающую структурную единицу, которые описаны в данном документе. В данном эксперименте поглощение TREM, содержащих остов под SEQ ID NO. 650 со ASGPR-связывающими структурными единицами в различных положениях вдоль последовательности и конъюгированных с Cu_3 , контролировали и визуализировали посредством флуоресцентной микроскопии.

На фиг. 4 показано графическое представление результатов флуоресцентной микроскопии с фиг. 3A-3H. Результаты изображены в виде среднего значения интенсивности относительно концентрации олигонуклеотида (нМ), доставленного в клетки.

На фиг. 5A-5J показаны фотографии, на которых изображены ASGPR-экспрессирующие клетки U2OS, трансфицированные иллюстративными TREM,

содержащими ASGPR-связывающую структурную единицу, которые описаны в данном документе. В данном эксперименте поглощение TREM, содержащих остов под SEQ ID NO. 622 со ASGPR-связывающими структурными единицами в различных положениях вдоль последовательности и конъюгированных с Cu_3 , контролировали и визуализировали посредством флуоресцентной микроскопии.

На фиг. 6 показано графическое представление результатов флуоресцентной микроскопии с фиг. 5A-5J. Результаты изображены в виде среднего значения интенсивности относительно концентрации олигонуклеотида (нМ), доставленного в клетки.

На фиг. 7A-7J показаны фотографии, на которых изображено поглощение иллюстративных TREM, содержащих ASGPR-связывающую структурную единицу, описанных в данном документе, первичными гепатоцитами человека. В данном эксперименте поглощение TREM, содержащих остов под SEQ ID NO. 650 со ASGPR-связывающими структурными единицами в различных положениях вдоль последовательности и конъюгированных с Cu_3 , контролировали и визуализировали посредством флуоресцентной микроскопии. На фиг. 8 показано графическое представление результатов флуоресцентной микроскопии с фиг. 7A-7J. Результаты изображены в виде среднего значения интенсивности относительно концентрации олигонуклеотида (нМ), доставленного в клетки.

На фиг. 9A-9H показаны фотографии, на которых изображено поглощение иллюстративных TREM, содержащих ASGPR-связывающую структурную единицу, описанных в данном документе, первичными гепатоцитами человека. В данном эксперименте поглощение TREM, содержащих остов под SEQ ID NO. 653 со ASGPR-связывающими структурными единицами в различных положениях вдоль последовательности и конъюгированных с Cu_3 , контролировали и визуализировали посредством флуоресцентной микроскопии.

На фиг. 10 показано графическое представление результатов флуоресцентной микроскопии с фиг. 9A-9H. Результаты изображены в виде среднего значения интенсивности относительно концентрации олигонуклеотида (нМ), доставленного в клетки.

На фиг. 11A-11J показаны фотографии, на которых изображено поглощение иллюстративных TREM, содержащих ASGPR-связывающую структурную единицу, описанных в данном документе, первичными гепатоцитами человека. В данном эксперименте поглощение TREM, содержащих остов под SEQ ID NO. 622 со ASGPR-связывающими структурными единицами в различных положениях вдоль последовательности и конъюгированных с Cu_3 , контролировали и визуализировали посредством флуоресцентной микроскопии.

На фиг. 12 показано графическое представление результатов флуоресцентной микроскопии с фиг. 11A-11J. Результаты изображены в виде среднего значения интенсивности относительно концентрации олигонуклеотида (нМ), доставленного в

клетки.

На фиг. 13 показан график, на котором изображены результаты поглощения иллюстративных TREM ASGPR-экспрессирующими клетками U2OS, трансфицированными с помощью репортера nLUC-кодон преждевременной терминации (PTC). Иллюстративные TREM, содержащие остов под SEQ ID NO. 650, содержащий ASGPR-связывающую структурную единицу в положении вдоль последовательности, трансфицировали с применением реагента для трансфекции RNAiMAX. Результаты показаны в виде кратности изменения относительно холостого (без TREM) образца.

На фиг. 14 показан график, на котором изображены результаты поглощения иллюстративных TREM ASGPR-экспрессирующими клетками U2OS, трансфицированными с помощью репортера nLUC-кодон преждевременной терминации (PTC). Иллюстративные TREM, содержащие остов под SEQ ID NO. 653, содержащий ASGPR-связывающую структурную единицу в положении вдоль последовательности, трансфицировали с применением реагента для трансфекции RNAiMAX. Результаты показаны в виде кратности изменения относительно холостого (без TREM) образца.

На фиг. 15 показан график, на котором изображены результаты поглощения иллюстративных TREM ASGPR-экспрессирующими клетками U2OS, трансфицированными с помощью репортера nLUC-кодон преждевременной терминации (PTC). Иллюстративные TREM, содержащие остов под SEQ ID NO. 622, содержащий ASGPR-связывающую структурную единицу в положении вдоль последовательности, трансфицировали с применением реагента для трансфекции RNAiMAX. Результаты показаны в виде кратности изменения относительно холостого (без TREM) образца.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В настоящем изобретении описаны объекты, представляющие собой эффекторную молекулу на основе тРНК (TREM) (например, TREM, коровые фрагменты TREM и фрагменты TREM), содержащие структурную единицу, связывающую асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR), а также композиции и связанные способы их применения. Как раскрыто в данном документе, объекты, представляющие собой TREM (например, TREM), являются сложными молекулами, которые могут опосредовать множество клеточных процессов. Фармацевтические композиции на основе TREM, например, TREM, содержащих ASGPR-связывающую структурную единицу, можно вводить в клетку, ткань или субъекту для модулирования этих функций.

Определения

Используемый в данном документе термин "домен акцепторного стебля (AStD)" относится к домену, который связывает аминокислоту. В варианте осуществления AStD предусматривает домен ASt 1 и домен ASt 2. Например, домен ASt 1 находится на 5'-конце TREM или возле него, а домен ASt 2 находится на 3'-конце TREM или возле него. AStD содержит последовательность РНК, достаточную для опосредования, например, если он присутствует в тРНК в остальном дикого типа, присоединения аминокислоты, например, его когнатной аминокислоты или некогнатной аминокислоты, и переноса аминокислоты

(AA) при инициации трансляции или элонгации полипептидной цепи. Как правило, AStD содержит 3'-концевой аденозин (CCA) для загрузки акцепторного стебля, что является частью распознавания синтетазы. В варианте осуществления AStD характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающимся в природе AStD, например, AStD, кодируемым нуклеиновой кислотой из таблицы 1. В варианте осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог AStD, например, AStD, кодируемый нуклеиновой кислотой из таблицы 1, при этом в одних вариантах осуществления фрагмент характеризуется активностью AStD, в других вариантах осуществления не характеризуется активностью AStD. Специалист средней квалификации может определить приемлемую соответствующую последовательность для любого из доменов, стеблей, петель или других признаков последовательности, упомянутых в данном документе, исходя из последовательности, кодируемой нуклеиновой кислотой из таблицы 1. Например, специалист средней квалификации может определить последовательность, которая соответствует AStD, исходя из последовательности tPHK, кодируемой нуклеиновой кислотой из таблицы 1. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах AStD. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в AStD. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах межнуклеотидной связи в AStD. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится на конце (например, 5'- или 3'-конце) в пределах AStD.

В варианте осуществления домен ASt 1 предусматривает положения 1-9 в пределах последовательности TREM. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах домена ASt 1 (например, положений 1-9) в пределах последовательности TREM. В варианте осуществления домен ASt 2 предусматривает положения 65-76 в пределах последовательности TREM. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах домена ASt 1 (например, положений 65-76) в пределах последовательности TREM.

В варианте осуществления AStD подпадает под соответствующую последовательность из консенсусной последовательности, представленной в разделе "Консенсусная последовательность", или отличается от консенсусной последовательности не более чем 1, 2, 5 или 10 положениями. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится с AStD, который подпадает под соответствующую последовательность из консенсусной последовательности, представленной в разделе "Консенсусная последовательность", или отличается от консенсусной последовательности не более чем 1, 2, 5 или 10 положениями.

В варианте осуществления AStD содержит остатки R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 (иллюстративный домен ASt 1) и остатки R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} (иллюстративный домен ASt 2) формулы I_{ZZZ}, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот. В некоторых вариантах осуществления формула I_{ZZZ} относится к молекуле всех видов.

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

В некоторых вариантах осуществления формула I $_{ZZZ}$ относится к молекуле млекопитающих.

В варианте осуществления AStD содержит остатки $R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7$ и остатки $R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}$ формулы III $_{ZZZ}$, где $_{ZZZ}$ обозначает любую из двадцати аминокислот. В некоторых вариантах осуществления формула III $_{ZZZ}$ относится к молекуле человека.

В варианте осуществления $_{ZZZ}$ обозначает любую из аминокислот: аланин, аргинин, аспарагин, аспартат, цистеин, глутамин, глутамат, глицин, гистидин, изолейцин, метионин, лейцин, лизин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин или валин.

Используемый в данном документе термин "домен антикодонной шпильки (ACHD)" относится к домену, содержащему антикодон, который связывает соответствующий кодон в мРНК, и содержащему последовательность, например, антикодонный триплет, достаточную для опосредования, например, если он присутствует в тРНК в остальном дикого типа, спаривания (с неоднозначными парами или без них) с кодоном. В варианте осуществления ACHD характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающимся в природе ACHD, например, ACHD, кодируемым нуклеиновой кислотой из таблицы 1. В варианте осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог ACHD, например, ACHD, кодируемый нуклеиновой кислотой из таблицы 1, при этом в одних вариантах осуществления фрагмент характеризуется активностью ACHD, а в других вариантах осуществления не характеризуется активностью ACHD. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах ACHD. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в ACHD.

В варианте осуществления ACHD предусматривает положения 27-43 в пределах последовательности TREM. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах ACHD (например, положений 27-43) в пределах последовательности TREM.

В варианте осуществления ACHD подпадает под соответствующую последовательность из консенсусной последовательности, представленной в разделе "Консенсусная последовательность", или отличается от консенсусной последовательности не более чем 1, 2, 5 или 10 положениями. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах соответствующей последовательности консенсусной последовательности, представленной в разделе "Консенсусная последовательность", или последовательности, которая отличается от консенсусной последовательности не более чем 1, 2, 5 или 10 положениями.

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

аминокислот. В некоторых вариантах осуществления формула I_{ZZZ} относится к молекуле всех видов.

В варианте осуществления ACHD содержит остатки -R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆ формулы II_{ZZZ}, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот. В некоторых вариантах осуществления формула I_{ZZZ} относится к молекуле млекопитающих.

В варианте осуществления ACHD содержит остатки -R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆ формулы III_{ZZZ}, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот. В некоторых вариантах осуществления формула III_{ZZZ} относится к молекуле человека.

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

В варианте осуществления антикодон объекта, представляющего собой TREM, содержит три нуклеотидных остатка и спаривается с кодоном из трех нуклеотидов. В варианте осуществления антикодон объекта, представляющего собой TREM, состоит из трех нуклеотидных остатков и спаривается с антикодоном, который состоит из трех нуклеотидных остатков. В варианте осуществления антикодон объекта, представляющего собой TREM, не спаривается с кодоном, имеющим четыре, пять или большее число нуклеотидных остатков, но спаривается только с кодоном из трех нуклеотидных остатков.

В варианте осуществления объект, представляющий собой TREM, не изменяет рамку считывания мРНК. В варианте осуществления антикодон объекта, представляющего собой TREM, спаривается с триплетным кодоном мРНК и не спаривается со смежным нуклеотидом.

В варианте осуществления применение объекта, представляющий собой TREM, не изменяет длину полипептида, транскрибируемого с мРНК, например, она не подавляет кодон терминации, например, кодон преждевременной терминации. В варианте осуществления TREM не изменяет длину ORF в мРНК.

Используемый в данном документе термин "структурная единица, связывающая асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR)" относится к структурной единице, которая связывает асиалогликопротеиновый рецептор. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица, описанная в данном документе, относится к структуре, содержащей: (i) ASGPR-углевод и (ii) ASGPR-линкер (например, линкер, соединяющий углевод с TREM). Иллюстративные ASGPR-связывающие структурные единицы включают структурную единицу на основе галактозы (Gal), галактозамина (GalNH₂) или N-ацетилгалактозамина (GalNAc), например, Gal, GalNH₂ или GalNAc или их аналог. ASGPR-связывающие структурные единицы могут содержать функциональные группы (например, гидроксильные группы, карбоксилатные группы, амины), которые могут быть защищены химической защитной группой, например, ацетильной группой или метильной группой. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит

структурную единицу на основе трехразветвленного GalNAc. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица может содержать ASGPR-связывающие структурные единицы, которые описаны более подробно в данном документе.

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

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

Используемый в данном документе термин "домен дигидроуридиновой шпильки (DHD)" относится к домену, который содержит последовательность РНК, достаточную, чтобы опосредовать, например, если он присутствует в тРНК в остальном дикого типа, распознавание аминоксил-тРНК-синтетазы, например, действовать как сайт распознавания для аминоксил-тРНК-синтетазы для загрузки аминокислоты в TREM. В вариантах осуществления DHD опосредует стабилизацию третичной структуры TREM. В варианте осуществления DHD характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающимся в природе DHD, например, DHD, кодируемым нуклеиновой кислотой из таблицы 1. В варианте осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог DHD, например, DHD, кодируемый нуклеиновой кислотой из таблицы 1, при этом в одних вариантах осуществления фрагмент характеризуется активностью DHD, а в других вариантах осуществления не характеризуется активностью DHD. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах DHD. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в DHD.

В варианте осуществления DHD предусматривает положения 10-26 в пределах последовательности TREM. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах DHD (например, положений 10-26) в пределах последовательности TREM.

В варианте осуществления DHD подпадает под соответствующую последовательность из консенсусной последовательности, представленной в разделе "Консенсусная последовательность", или отличается от консенсусной последовательности не более чем 1, 2, 5 или 10 положениями. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах соответствующей последовательности консенсусной последовательности, представленной в разделе "Консенсусная последовательность", или последовательности, которая отличается от консенсусной последовательности не более чем 1, 2, 5 или 10 положениями.

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

двадцати аминокислот. В некоторых вариантах осуществления формула I_{ZZZ} относится к молекуле всех видов.

В варианте осуществления DHD содержит остатки R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄ R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈ формулы II_{ZZZ}, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот. В некоторых вариантах осуществления формула I_{ZZZ} относится к молекуле млекопитающих.

В варианте осуществления DHD содержит остатки R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄ R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈ формулы III_{ZZZ}, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот. В некоторых вариантах осуществления формула III_{ZZZ} относится к молекуле человека.

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

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

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

- (a) отличается по меньшей мере одним нуклеотидом или одной посттранскрипционной модификацией от ближайшей последовательности tРНК в эталонной клетке, например, клетке, в которую вводится экзогенная нуклеиновая кислота;
- (b) была введена в клетку, отличную от клетки, в которой она транскрибировалась;
- (c) присутствует в клетке, отличной от той, в которой она встречается в природе; или
- (d) характеризуется профилем экспрессии, например, уровнем или распределением, который не является профилем дикого типа, например, экспрессируется на более высоком уровне, чем дикий тип. В варианте осуществления профиль экспрессии может быть опосредован изменением, введенным в нуклеиновую кислоту, которое модулирует экспрессию, или путем добавления средства, которое модулирует экспрессию молекулы РНК. В варианте осуществления экзогенная TREM предусматривает 1, 2, 3 или 4 из свойств (a)-(d).

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

Используемые в данном документе термины "повышение" и "снижение" относятся к модулированию, которое соответственно приводит к большим или меньшим количествам

функции, экспрессии или активности конкретного измеряемого параметра относительно контроля. Например, после введения в клетку, ткань или субъекту TREM, описанной в данном документе, количество маркера измеряемого параметра (например, трансляции белка, стабильности мРНК, фолдинга белка), описанного в данном документе, может быть повышено или снижено в по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%, 2X, 3X, 5X, 10X или больше по сравнению с количеством маркера до введения или относительно эффекта средства отрицательного контроля. Измеряемый параметр можно измерять после введения в то время, когда введение оказало указанный эффект, например, через по меньшей мере 12 часов, 24 часа, одну неделю, один месяц, 3 месяца или 6 месяцев после начала лечения.

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

Используемый в данном документе термин область линкера 2 (L2) относится к линкеру, содержащему остатки R_8 - R_9 из консенсусной последовательности, представленной в разделе "Консенсусная последовательность".

Используемый в данном документе термин область линкера 3 (L3) относится к линкеру, содержащему остаток R_{29} из консенсусной последовательности, представленной в разделе "Консенсусная последовательность".

Используемый в данном документе термин область линкера 4 (L4) относится к домену, содержащему остаток R_{72} из консенсусной последовательности, представленной в разделе "Консенсусная последовательность".

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

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

Используемый в данном документе термин "нуклеотид" относится к объекту, содержащему сахар, как правило, пентамерный сахар; нуклеиновое основание и фосфатную связывающую группу (например, межнауклеотидную связь). В варианте осуществления

нуклеотид предусматривает встречающийся в природе, например, встречающийся в природе в клетке человека, нуклеотид, например, адениновый, тиминный, гуаниновый, цитозинный или урациловый нуклеотид.

Используемый в данном документе термин "домен тиминной шпильки (THD)" относится к домену, который содержит РНК, достаточную, чтобы опосредовать, например, если он присутствует в тРНК в остальном дикого типа, распознавание рибосомы, например, выполняет функцию сайта распознавания для рибосомы с образованием комплекса TREM-рибосома во время трансляции. В варианте осуществления THD характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающимся в природе THD, например, THD, кодируемым нуклеиновой кислотой из таблицы 1. В варианте осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог THD, например, THD, кодируемый нуклеиновой кислотой из таблицы 1, при этом в одних вариантах осуществления фрагмент характеризуется активностью THD, а в других вариантах осуществления не характеризуется активностью THD. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах THD. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в THD.

В варианте осуществления THD предусматривает положения 50-64 в пределах последовательности TREM. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах THD (например, положений 50-64) в пределах последовательности TREM.

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

В варианте осуществления THD содержит остатки -R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄ формулы I_{ZZZ}, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот. В некоторых вариантах осуществления формула I_{ZZZ} относится к молекуле всех видов.

В варианте осуществления THD содержит остатки -R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄ формулы II_{ZZZ}, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот. В некоторых вариантах осуществления формула I_{ZZZ} относится к молекуле млекопитающих.

В варианте осуществления THD содержит остатки -R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄ формулы II_{ZZZ}, где ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот. В некоторых вариантах осуществления формула III_{ZZZ} относится к молекуле человека.

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

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

В варианте осуществления TREM является ненативной, что установлено по структуре или способу ее получения.

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

(a') необязательная линкерная область из консенсусной последовательности, представленной в разделе "Консенсусная последовательность", например, линкерная область 1;

(a) домен акцепторного стебля (AStD), который, как правило, содержит домен ASt 1 и домен ASt 2;

(a'-1) область линкера 2 (L2), линкера, содержащего остатки R₈-R₉ консенсусной последовательности, представленной в разделе "Консенсусная последовательность", например, область линкера 2;

(b) DHD, или домен дигидроуридиновой шпильки (DHD);

(b'-1) область линкера 3, или L3;

(c) ACHD, или домен антикодонной шпильки;

(d) VLD, или домен вариабельной петли (VLD);

(e) THD, или домен тиминовой шпильки (THD);

(e'1) линкер L4, содержащий остаток R₇₂ консенсусной последовательности, представленной в разделе "Консенсусная последовательность";

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

характеризуется активностью стеблевой или петлевой структуры, а в других вариантах осуществления не характеризуется активностью стеблевой или петлевой структуры;

(g) третичная структура, например, L-образная третичная структура;

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

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

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

(k) регуляторная функция, например, эпигенетическая функция (например, функция сайленсинга генов или функцию модулирования сигнального пути), функция модулирования судьбы клеток, функция модулирования стабильности мРНК, функция модулирования стабильности белка, функция модулирования трансдукции белка или функция компартментализации белка;

(l) структура, которая обеспечивает связывание рибосомы;

(m) посттранскрипционная модификация, например, встречающаяся в природе посттранскрипционная модификация;

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

(o) способность модулировать судьбу клеток;

(p) способность модулировать занятость рибосомы;

(q) способность модулировать трансляцию белка;

(r) способность модулировать стабильность мРНК;

(s) способность модулировать фолдинг и структуру белка;

(t) способность модулировать трансдукцию или компартментализацию белка;

(u) способность модулировать стабильность белка или

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В варианте осуществления TREM содержит:

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

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

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

В варианте осуществления TREM опосредует трансляцию белка.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Используемый в данном документе термин "субъект" включает любой организм, такой как человек или другое животное. В одних вариантах осуществления субъектом

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

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

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

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

Используемый в данном документе термин "композиция на основе TREM" относится к композиции, содержащей несколько TREM, несколько коровых фрагментов TREM и/или несколько фрагментов TREM. Композиция на основе TREM может содержать один или несколько видов TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM. В варианте осуществления композиция содержит только один вид TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит первый вид TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM и

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

В варианте осуществления по меньшей мере X% TREM в композиции на основе TREM содержат химическую модификацию в выбранном положении, и X составляет 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 99,5.

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

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

Используемый в данном документе термин "домен вариабельной петли (VLD)" относится к домену, который содержит последовательность РНК, достаточную, чтобы

опосредовать, например, если он присутствует в тРНК в остальном дикого типа, распознавание аминоксил-тРНК-синтетазы, например, действовать как сайт распознавания для аминоксил-тРНК-синтетазы для загрузки аминокислоты в TREM. В вариантах осуществления VLD опосредует стабилизацию третичной структуры TREM. В варианте осуществления VLD модулирует, например, повышает, специфичность TREM, например, в отношении ее когнатной аминокислоты, например, VLD модулирует функцию когнатного адаптора TREM. В варианте осуществления VLD характеризуется по меньшей мере 75, 80, 85, 85, 90, 95 или 100% идентичностью со встречающимся в природе VLD, например, VLD, кодируемым нуклеиновой кислотой из таблицы 1. В варианте осуществления TREM может содержать фрагмент или аналог VLD, например, VLD, кодируемый нуклеиновой кислотой из таблицы 1, при этом фрагмент в одних вариантах осуществления характеризуется активностью VLD, а в других вариантах осуществления не характеризуется активностью VLD. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах VLD. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в VLD.

В варианте осуществления VLD предусматривает положения 44-49 в пределах последовательности TREM. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах VLD (например, положений 44-49) в пределах последовательности TREM.

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

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

Объекты, представляющие собой TREM

В данном документе описаны объекты, представляющие собой TREM, например, TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, модифицированные с помощью структурной единицы, связывающей асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR), а также композиции и способы их применения. Объект, представляющий собой TREM (например, TREM), относится к молекуле РНК, предусматривающей одно или несколько свойств, описанных в данном документе. ASGPR-связывающая структурная единица может быть конъюгирована с нуклеиновым основанием в пределах объекта, представляющего собой

TREM, или в пределах межнуклеотидной связи объекта, представляющего собой TREM, или на конце (например, 5'- или 3'-конце) объекта, представляющего собой TREM. Объект, представляющий собой TREM (например, TREM), может содержать химическую модификацию, например, представленную в таблицах 4, 5, 6 или 7.

В варианте осуществления объект, представляющий собой TREM, включает TREM, содержащую последовательность формулы A; коровый фрагмент TREM, содержащий последовательность формулы B; или фрагмент TREM, содержащий часть TREM, при этом TREM содержит последовательность формулы A.

В варианте осуществления TREM содержит последовательность формулы A: [L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2], где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах домена ASt 1 (например, на нуклеиновом основании, на конце (например, 5'-конце) или в пределах межнуклеотидной связи домена ASt 1). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится на нуклеиновом основании нуклеотида в пределах домена ASt 1. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится на 5'-конце в пределах домена ASt 1 или на [L1]. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах межнуклеотидной связи домена ASt 1. В варианте осуществления [домен VL] является необязательным. В варианте осуществления [L1] является необязательным.

В варианте осуществления TREM содержит последовательность формулы A: [L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2], где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах домена ASt 2 (например, на нуклеиновом основании, на конце (например, 3'-конце) или в пределах межнуклеотидной связи домена ASt 2). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится на нуклеиновом основании нуклеотида в пределах домена ASt 2. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится на 3'-конце в пределах домена ASt 2. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах межнуклеотидной связи домена ASt 2. В варианте осуществления [домен VL] является необязательным. В варианте осуществления [L1] является необязательным.

В варианте осуществления TREM содержит последовательность формулы A: [L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2], где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах одного или обоих из домена ASt 1 и домена ASt 2 (например, на нуклеиновом основании, на конце (например, 5'- или 3'-конце) или в пределах межнуклеотидной связи домена ASt 1 или домена ASt 2). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится на нуклеиновом основании нуклеотида в пределах домена ASt 1 или домена ASt 2. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится на 5'-конце в пределах домена ASt 1 или [L1] или на 3'-конце в пределах домена ASt 2. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах

межнуклеотидной связи домена ASt 1 или домена ASt 2. В варианте осуществления [домен VL] является необязательным. В варианте осуществления [L1] является необязательным.

В варианте осуществления TREM содержит последовательность формулы A: [L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2], где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах домена DH (например, на нуклеиновом основании или в пределах межнуклеотидной связи домена DH). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится на нуклеиновом основании нуклеотида в пределах домена DH. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах межнуклеотидной связи домена DH. В варианте осуществления [L1] является необязательным.

В варианте осуществления TREM содержит последовательность формулы A: [L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2], где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах домена ACH (например, на нуклеиновом основании или в пределах межнуклеотидной связи домена ACH). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится на нуклеиновом основании нуклеотида в пределах домена ACH. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах межнуклеотидной связи домена ACH. В варианте осуществления [домен VL] является необязательным. В варианте осуществления [L1] является необязательным.

В варианте осуществления TREM содержит последовательность формулы A: [L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2], где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах домена VL (например, на нуклеиновом основании или в пределах межнуклеотидной связи домена VL). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится на нуклеиновом основании нуклеотида в пределах домена VL. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах межнуклеотидной связи домена VL. В варианте осуществления [L1] является необязательным.

В варианте осуществления TREM содержит последовательность формулы A: [L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2], где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах домена TH (например, на нуклеиновом основании или в пределах межнуклеотидной связи домена TH). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится на нуклеиновом основании нуклеотида в пределах домена TH. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах межнуклеотидной связи домена TH. В варианте осуществления [домен VL] является необязательным. В варианте осуществления [L1] является необязательным.

В варианте осуществления TREM содержит последовательность формулы A: [L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2], где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах одного или нескольких доменов, выбранных из [домен ASt 1], [домен DH], [домен

ACH], [домен TH] и/или [домен ASt 2]. В варианте осуществления [домен VL] является необязательным. В варианте осуществления [L1] является необязательным.

В варианте осуществления TREM содержит последовательность формулы A: [L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2], где ASGPR-связывающая структурная единица связана с межнуклеотидной связью в пределах одного или нескольких доменов, выбранных из [домен ASt 1], [домен DH], [домен ACH], [домен TH] и/или [домен ASt 2]. В варианте осуществления [домен VL] является необязательным. В варианте осуществления [L1] является необязательным.

В варианте осуществления коровый фрагмент TREM содержит последовательность формулы B: [L1]_y-[домен ASt 1]_x-[L2]_y-[домен DH]_y-[L3]_y-[домен ACH]_x-[домен VL]_y-[домен TH]_y-[L4]_y-[домен ASt 2]_x, где: x=1, и y=0 или 1, и ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в пределах одного или обоих из домена ASt 1 и домена ASt 2. В варианте осуществления y=0. В варианте осуществления y=1.

В варианте осуществления коровый фрагмент TREM содержит последовательность формулы B: [L1]_y-[домен ASt 1]_x-[L2]_y-[домен DH]_y-[L3]_y-[домен ACH]_x-[домен VL]_y-[домен TH]_y-[L4]_y-[домен ASt 2]_x, где: x=1, и y=0 или 1, и ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в пределах домена DH. В варианте осуществления y=0. В варианте осуществления y=1.

В варианте осуществления коровый фрагмент TREM содержит последовательность формулы B: [L1]_y-[домен ASt 1]_x-[L2]_y-[домен DH]_y-[L3]_y-[домен ACH]_x-[домен VL]_y-[домен TH]_y-[L4]_y-[домен ASt 2]_x, где: x=1, и y=0 или 1, и ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в пределах домена ACH. В варианте осуществления y=0. В варианте осуществления y=1.

В варианте осуществления коровый фрагмент TREM содержит последовательность формулы B: [L1]_y-[домен ASt 1]_x-[L2]_y-[домен DH]_y-[L3]_y-[домен ACH]_x-[домен VL]_y-[домен TH]_y-[L4]_y-[домен ASt 2]_x, где: x=1, и y=0 или 1, и ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в пределах домена TH. В варианте осуществления y=0. В варианте осуществления y=1.

В варианте осуществления коровый фрагмент TREM содержит последовательность формулы B: [L1]_y-[домен ASt 1]_x-[L2]_y-[домен DH]_y-[L3]_y-[домен ACH]_x-[домен VL]_y-[домен TH]_y-[L4]_y-[домен ASt 2]_x, где: x=1, и y=0 или 1, и ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах одного или более доменов, выбранных из [домен ASt 1], [домен DH], [домен ACH], [домен TH] и/или [домен ASt 2]. В варианте осуществления y=0. В варианте осуществления y=1.

В варианте осуществления фрагмент TREM содержит часть TREM, где TREM содержит последовательность формулы A: [L1]-[домен ASt 1]-[L2]-[домен DH]-[L3]-[домен ACH]-[домен VL]-[домен TH]-[L4]-[домен ASt 2], и где фрагмент TREM содержит один, два, три или все или любую комбинацию следующего: половину TREM (например, полученную в результате расщепления в домене ACH, например, в последовательности

аниткодона, например, 5'-половину или 3'-половину); 5'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 5'-конец, например, полученный в результате расщепления в домене DH или домене ACH); 3'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 3'-конец, например, полученный в результате расщепления в домене TH) или внутренний фрагмент (например, полученный в результате расщепления в любом из домена ACH, домена DH или домена TH). Иллюстративные фрагменты TREM включают половины TREM (например, полученные в результате расщепления в ACHD, например, 5'-половины TREM или 3'-половины TREM), 5'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 5'-конец, например, полученный в результате расщепления в DHD или ACHD), 3'-фрагмент (например, фрагмент, содержащий 3'-конец TREM, например, полученный в результате расщепления в THD) или внутренний фрагмент (например, полученный в результате расщепления в одном или более из ACHD, DHD или THD).

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

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

Таблица 2 Перечень кодонов

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

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

Таблица 3. Аминокислоты и соответствующие кодоны

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

В варианте осуществления TREM содержит последовательность рибонуклеиновой

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

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

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

70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, которая на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности ДНК, представленной в таблице 1, например, под любым из SEQ ID NO: 1-451, раскрытых в таблице 1.

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

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

Во всех без исключения вариантах осуществления TREM, описанная в данном документе, содержит консенсусную последовательность формулы I_{ZZZ},

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где (i) ZZZ обозначает любую из двадцати аминокислот; (ii) формула I соответствует молекуле всех видов; (iii) x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50,

x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250 или x=271); и (iv) ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах одного или нескольких из R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈, или (v) ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах одного или нескольких из R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂.

Во всех без исключения вариантах осуществления TREM, описанная в данном документе, содержит консенсусную последовательность формулы II ^{ZZZ},

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где (i) ^{ZZZ} обозначает любую из двадцати аминокислот; (ii) формула II соответствует молекуле млекопитающих; (iii) x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250 или x=271); и (iv) ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах одного или нескольких из R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈, или (v) ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах одного или нескольких из R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂.

Во всех без исключения вариантах осуществления TREM, описанная в данном документе, содержит консенсусную последовательность формулы III ^{ZZZ},

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

где (i) ^{ZZZ} обозначает любую из двадцати аминокислот; (ii) формула III соответствует молекуле человека; (iii) x=1-271 (например, x=1-250, x=1-225, x=1-200, x=1-175, x=1-150, x=1-125, x=1-100, x=1-75, x=1-50, x=1-40, x=1-30, x=1-29, x=1-28, x=1-27, x=1-26, x=1-25, x=1-24, x=1-23, x=1-22, x=1-21, x=1-20, x=1-19, x=1-18, x=1-17, x=1-16, x=1-15, x=1-14, x=1-13, x=1-12, x=1-11, x=1-10, x=10-271, x=20-271, x=30-271, x=40-271, x=50-271, x=60-271, x=70-271, x=80-271, x=100-271, x=125-271, x=150-271, x=175-271, x=200-271, x=225-271, x=1, x=2, x=3, x=4, x=5, x=6, x=7, x=8, x=9, x=10, x=11, x=12, x=13, x=14, x=15, x=16, x=17, x=18, x=19, x=20, x=21, x=22, x=23, x=24, x=25, x=26, x=27, x=28, x=29, x=30, x=40, x=50, x=60, x=70, x=80, x=90, x=100, x=110, x=125, x=150, x=175, x=200, x=225, x=250 или x=271); и (iv) ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в

пределах одного или нескольких из R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈, или (v) ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах одного или нескольких из R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂.

Таблица 1.

SEQ ID NO	Название тРНК	Последовательность тРНК
1	Ala_AGC_chr6:28763741-28763812 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGC GCGTGCTTAGCATGCACGAGGTCC TGGGTTCGATCCCCAGTACCTCCA
2	Ala_AGC_chr6:26687485-26687557 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAG CGCTTGCTTAGCACGCAAGAGGTA GTGGGATCGATGCCCACATTCTCC A
3	Ala_AGC_chr6:26572092-26572164 (-)	GGGGAATTAGCTCAAATGGTAGAG CGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA GCGGGATCGATGCCCCGCATTCTCC A
4	Ala_AGC_chr6:26682715-26682787 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAG CGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA GTGGGATCGATGCCCACATTCTCC A
5	Ala_AGC_chr6:26705606-26705678 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGCGGTAGAG CGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA GTGGGATCGATGCCCACATTCTCC A
6	Ala_AGC_chr6:26673590-26673662 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAG CGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA GTGGGATCAATGCCCACATTCTCC A
7	Ala_AGC_chr14:89445442-89445514 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAG CGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA GTGGGATCGATGCCCCGCATTCTCC A
8	Ala_AGC_chr6:58196623-58196695 (-)	GGGGAATTAGCCCAAGTGGTAGAG

		CGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA GTGGGATCGATGCCCACATTCTCC A
9	Ala_AGC_chr6:28806221-28806292 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCGTGCTTAGCATGCACGAGGCCC CGGGTTCAATCCCCGGCACCTCCA
10	Ala_AGC_chr6:28574933-28575004 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCGTGCTTAGCATGTACGAGGTCC CGGGTTCAATCCCCGGCACCTCCA
11	Ala_AGC_chr6:28626014-28626085 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTAGCATGCATGAGGTCC CGGGTTCGATCCCCAGCATCTCCA
12	Ala_AGC_chr6:28678366-28678437 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCGTGCTTAGCATGCACGAGGCCC TGGGTTCATCCCCAGCACCTCCA
13	Ala_AGC_chr6:28779849-28779920 (-)	GGGGGTATAGCTCAGCGGTAGAGC GCGTGCTTAGCATGCACGAGGTCC TGGGTTCATCCCCAATACCTCCA
14	Ala_AGC_chr6:28687481-28687552 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCGTGCTTAGCATGCACGAGGCCC CGGGTTCAATCCCTGGCACCTCCA
15	Ala_AGC_chr2:27274082-27274154 (+)	GGGGGATTAGCTCAAATGGTAGAG CGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA GCGGGATCGATGCCCCGCATCCTCC A
16	Ala_AGC_chr6:26730737-26730809 (+)	GGGGAATTAGCTCAGGCGGTAGAG CGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA GCGGGATCGACGCCCGCATTCTCC A
17	Ala_CGC_chr6:26553731-26553802 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTCGCATGTATGAGGTCC CGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
18	Ala_CGC_chr6:28641613-28641684 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTCGCATGTATGAGGCCC

		CGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
19	Ala_CGC_chr2:157257281-157257352 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCGCGCTTCGCATGTGTGAGGTCC CGGGTTCAATCCCCGGCATCTCCA
20	Ala_CGC_chr6:28697092-28697163 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCGTGCTTCGCATGTACGAGGCCC CGGGTTCGACCCCCGGCTCCTCCA
21	Ala_TGC_chr6:28757547-28757618 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTTGCATGTATGAGGTCCC GGGTTCGATCCCCGGCACCTCCA
22	Ala_TGC_chr6:28611222-28611293 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTTGCATGTATGAGGTCCC GGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
23	Ala_TGC_chr5:180633868-180633939 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTTGCATGTATGAGGCCC CGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
24	Ala_TGC_chr12:125424512-125424583 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTTGCACGTATGAGGCCC CGGGTTCAATCCCCGGCATCTCCA
25	Ala_TGC_chr6:28785012-28785083 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTTGCATGTATGAGGCCTC GGGTTCGATCCCCGACACCTCCA
26	Ala_TGC_chr6:28726141-28726212 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC ACATGCTTTGCATGTGTGAGGCCC CGGGTTCGATCCCCGGCACCTCCA
27	Ala_TGC_chr6:28770577-28770647 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTTGCATGTATGAGGCCTC GGTTCGATCCCCGACACCTCCA
28	Arg_ACG_chr6:26328368-26328440 (+)	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACG CGTCTGACTACGGATCAGAAGATT CCAGGTTCGACTCCTGGCTGGCTC G
29	Arg_ACG_chr3:45730491-45730563 (-)	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACG CGTCTGACTACGGATCAGAAGATT

		CTAGGTTCGACTCCTGGCTGGCTCG
30	Arg_CCG_chr6:28710729-28710801 (-)	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGG CGTCTGATTCCGGATCAGAAGATT GAGGGTTCGAGTCCCTTCGTGGTC G
31	Arg_CCG_chr17:66016013-66016085 (-)	GACCCAGTGGCCTAATGGATAAGG CATCAGCCTCCGGAGCTGGGGATT GTGGGTTCGAGTCCCATCTGGGTC G
32	Arg_CCT_chr17:73030001-73030073 (+)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGG CACTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT GTGGGTTCGAGTCCCACCTGGGGT A
33	Arg_CCT_chr17:73030526-73030598 (-)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGG CACTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT GTGGGTTCGAGTCCCACCTGGGGT G
34	Arg_CCT_chr16:3202901-3202973 (+)	GCCCCGGTGGCCTAATGGATAAGG CATTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT GTGGGTTCGAGTCCCACCCGGGGT A
35	Arg_CCT_chr7:139025446-139025518 (+)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGG CATTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT GTGGGTTCGAGTCCCATCTGGGGT G
36	Arg_CCT_chr16:3243918-3243990 (+)	GCCCCAGTGGCCTGATGGATAAGG TACTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT GTGGGTTCGAGTTCCACCTGGGGT A
37	Arg_TCG_chr15:89878304-89878376 (+)	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGG CGTCTGACTTCGGATCAGAAGATT GCAGGTTCGAGTCTGCCGCGGTC G
38	Arg_TCG_chr6:26323046-26323118 (+)	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGG

		CGTCTGACTTCGGATCAGAAGATT GAGGGTTCGAATCCCTCCGTGGTT A
39	Arg_TCG_chr17:73031208-73031280 (+)	GACCGCGTGGCCTAATGGATAAGG CGTCTGACTTCGGATCAGAAGATT GAGGGTTCGAGTCCCTTCGTGGTC G
40	Arg_TCG_chr6:26299905-26299977 (+)	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGG CGTCTGACTTCGGATCAGAAGATT GAGGGTTCGAATCCCTTCGTGGTT A
41	Arg_TCG_chr6:28510891-28510963 (-)	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGG CGTCTGACTTCGGATCAGAAGATT GAGGGTTCGAATCCCTTCGTGGTT G
42	Arg_TCG_chr9:112960803-112960875 (+)	GGCCGTGTGGCCTAATGGATAAGG CGTCTGACTTCGGATCAAAAGATT GCAGGTTTGAGTTCTGCCACGGTC G
43	Arg_TCT_chr1:94313129-94313213 (+)	GGCTCCGTGGCGCAATGGATAGCG CATTGGACTTCTAGAGGCTGAAGG CATTCAAAGGTTCCGGGTTTCGAGT CCCGGCGGAGTCG
44	Arg_TCT_chr17:8024243-8024330 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCG CATTGGACTTCTAGTGACGAATAG AGCAATTCAAAGGTTGTGGGTTTCG AATCCCACCAGAGTCG
45	Arg_TCT_chr9:131102355-131102445 (-)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCG CATTGGACTTCTAGCTGAGCCTAGT GTGGTCATTCAAAGGTTGTGGGTT CGAGTCCCACCAGAGTCG
46	Arg_TCT_chr11:59318767-59318852 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCG CATTGGACTTCTAGATAGTTAGAG AAATTCAAAGGTTGTGGGTTTCGAG

		TCCCACCAGAGTCG
47	Arg_TCT_chr1:159111401-159111474 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGACGAGC GCGCTGGACTTCTAATCCAGAGGT TCCGGGTTTCGAGTCCCGGCAGAGA TG
48	Arg_TCT_chr6:27529963-27530049 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCG CATTGGACTTCTAGCCTAAATCAA GAGATTCAAAGGTTGCGGGTTCGA GTCCCTCCAGAGTCG
49	Asn_GTT_chr1:161510031-161510104 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAGGT TGGTGGTTCGATCCCACCCAGGGA CG
50	Asn_GTT_chr1:143879832-143879905 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGC GCGTTTGGCTGTTAATAAAAAGGT TGGCGGTTCGAACCCACCCAGAGG CG
51	Asn_GTT_chr1:144301611-144301684 (+)	GTCTCTGTGGTGCAATCGGTTAGC GCGTTCCGCTGTTAACCGAAAGCT TGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGA TG
52	Asn_GTT_chr1:149326272-149326345 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGC GCGTTTGGCTGTTAATAAAAAGT TGGTGGTTCGAACACACCCAGAGG CG
53	Asn_GTT_chr1:148248115-148248188 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGA CG
54	Asn_GTT_chr1:148598314-148598387 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC GCATTTCGGCTGTTAACCGAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGA CG
55	Asn_GTT_chr1:17216172-17216245 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC

		GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAGAT TGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGA CG
56	Asn_GTT_chr1:16847080-16847153 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGTTCGGCTGTTAAGTAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGA CG
57	Asn_GTT_chr1:149230570-149230643 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGGTTAGC GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCCATCCAGGGA CG
58	Asn_GTT_chr1:148000805-148000878 (+)	GTCTCTGTGGCGTAGTCGGTTAGC GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAAGT TGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGAA CG
59	Asn_GTT_chr1:149711798-149711871 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGC GCGTTTGGCTGTTAAGTAAAAGGT TGGTGGTTCGAACCCACCCAGAGG CG
60	Asn_GTT_chr1:145979034-145979107 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGTTCGGCTGTTAAGTAAAGGT TAGTGGTTCGAGCCCACCCGGGGA CG
61	Asp_GTC_chr12:98897281-98897352 (+)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTTAGTAT CCCCGCCTGTCACGCGGGAGACCG GGGTTCAATTCCCCGACGGGGAG
62	Asp_GTC_chr1:161410615-161410686 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTAT CCCCGCCTGTCACGCGGGAGACCG GGGTTTCGATTCCCCGACGGGGAG
63	Asp_GTC_chr6:27551236-27551307 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTGT CCCCGTCTGTCACGCGGGAGACCG GGGTTTCGATTCCCCGACGGGGAG
64	Cys_GCA_chr7:149007281-149007352 (+)	GGGGGCATAGCTCAGTGGTAGAGC ATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC

		CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
65	Cys_GCA_chr7:149074601-149074672 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCCT
66	Cys_GCA_chr7:149112229-149112300 (-)	GGGGGTATAGCTTAGCGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
67	Cys_GCA_chr7:149344046-149344117 (-)	GGGGGTATAGCTTAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAAAGGTCC CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCTT
68	Cys_GCA_chr7:149052766-149052837 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCAGTTCAAATCTGGGTGCCCCCT
69	Cys_GCA_chr17:37017937-37018008 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAAGTCC CCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
70	Cys_GCA_chr7:149281816-149281887 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCT CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
71	Cys_GCA_chr7:149243631-149243702 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ACTTGACTGCAGATCAAGAAGTCC TTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
72	Cys_GCA_chr7:149388272-149388343 (-)	GGGGATATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCCT
73	Cys_GCA_chr7:149072850-149072921 (-)	GGGGGTATAGTTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
74	Cys_GCA_chr7:149310156-149310227 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAAATCAAGAGGTCC CTGATTCAAATCCAGGTGCCCCCT
75	Cys_GCA_chr4:124430005-124430076 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT

76	Cys_GCA_chr7:149295046-149295117 (+)	GGGCGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCAGTTCAAATCTGGGTGCCCCCT
77	Cys_GCA_chr7:149361915-149361986 (+)	GGGGGTATAGCTCACAGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCTGGGTGCCCCCT
78	Cys_GCA_chr7:149253802-149253871 (+)	GGGCGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCAGTTCAAATCTGGGTGCCCA
79	Cys_GCA_chr7:149292305-149292376 (-)	GGGGGTATAGCTCACAGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCCGGTTACTCCCT
80	Cys_GCA_chr7:149286164-149286235 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ACTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
81	Cys_GCA_chr17:37025545-37025616 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
82	Cys_GCA_chr15:80036997-80037069 (+)	GGGGGTATAGCTCAGTGGGTAGAG CATTTGACTGCAGATCAAGAGGTC CCCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCC T
83	Cys_GCA_chr3:131947944-131948015 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
84	Cys_GCA_chr1:93981834-93981906 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGTGGTAGAG CATTTGACTGCAGATCAAGAGGTC CCCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCC T
85	Cys_GCA_chr14:73429679-73429750 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
86	Cys_GCA_chr3:131950642-131950713 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC

		CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
87	Gln_CTG_chr6:18836402-18836473 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCA CTCTGGACTCTGAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
88	Gln_CTG_chr6:27515531-27515602 (-)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCA CTCTGGACTCTGAATCCAGCGATC CGAGTTCAAGTCTCGGTGGAACCT
89	Gln_CTG_chr1:145963304-145963375 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTGAGCA CTCTGGACTCTGAATCCAGCGATC CGAGTTCGAGTCTCGGTGGAACCT
90	Gln_CTG_chr1:147737382-147737453 (-)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTAAGCA CTCTGGACTCTGAATCCAGCGATC CGAGTTCGAGTCTCGGTGGAACCT
91	Gln_CTG_chr6:27263212-27263283 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCA CTCTGGACTCTGAATCCGGTAATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
92	Gln_CTG_chr6:27759135-27759206 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTCAGCA CTCTGGACTCTGAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCC
93	Gln_CTG_chr1:147800937-147801008 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTAAGCA CTCTGGACTCTGAATCCAGCCATCT GAGTTCGAGTCTCTGTGGAACCT
94	Gln_TTG_chr17:47269890-47269961 (+)	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCA CTCTGGACTTTGAATCCAGCGATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
95	Gln_TTG_chr6:28557156-28557227 (+)	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCA CTCTGGACTTTGAATCCAGCAATCC GAGTTCGAATCTCGGTGGGACCT
96	Gln_TTG_chr6:26311424-26311495 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCA CTCTGGACTTTGAATCCAGCGATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
97	Gln_TTG_chr6:145503859-145503930 (+)	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCA CTCTGGGCTTTGAATCCAGCAATCC GAGTTCGAATCTTGGTGGGACCT

98	Glu_CTC_chr1:145399233-145399304 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGAT TCGGCGCTCTCACCGCCGCGGCCC GGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAA
99	Glu_CTC_chr1:249168447-249168518 (+)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGAT TCGGCGCTCTCACCGCCGCGGCCC GGGTTCGATTCCCGGTCAGGAAA
100	Glu_TTC_chr2:131094701-131094772 (-)	TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGA TTCCTGGTTTTTCACCCAGGTGGCCC GGGTTCGACTCCCGGTATGGGAA
101	Glu_TTC_chr13:45492062-45492133 (-)	TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGA TTCCTGGTTTTTCACCCAGGCGGCCC GGGTTCGACTCCCGGTGTGGGAA
102	Glu_TTC_chr1:17199078-17199149 (+)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGA TTCGGCGCTTTTCACCGCCGCGGCCC GGGTTCGATTCCCGGCCAGGGAA
103	Glu_TTC_chr1:16861774-16861845 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGA TTCGGCGCTTTTCACCGCCGCGGCCC GGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAA
104	Gly_CCC_chr1:16872434-16872504 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAAT TCTCGCCTCCCACGCGGGAGACCC GGGTTC AATTCCCGGCCAATGCA
105	Gly_CCC_chr2:70476123-70476193 (-)	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCAT GCAAGATTCCCATTCTTGCGACCC GGGTTCGATTCCCGGGCGGCGCA
106	Gly_CCC_chr17:19764175-19764245 (+)	GCATTGGTGGTTC AATGGTAGAAT TCTCGCCTCCCACGCGAGGAGACCC AGGTTCGATTCTTGCCAATGCA
107	Gly_GCC_chr1:161413094-161413164 (+)	GCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAAT TCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCC GGGTTCGATTCCCGGCCCATGCA
108	Gly_GCC_chr1:161493637-161493707 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAAT TCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCC GGGTTCGATTCCCGGCCAATGCA
109	Gly_GCC_chr16:70812114-70812184 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAAT

		TCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCC GGGTTTGATTCCCGGCCAGTGCA
110	Gly_GCC_chr1:161450356-161450426 (+)	GCATAGGTGGTTCAGTGGTAGAAT TCTTGCCTGCCACGCAGGAGGCC AGGTTTGATTCTGGCCCATGCA
111	Gly_GCC_chr16:70822597-70822667 (+)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAAT TCTCGCCTGCCATGCGGGCGGCCG GGCTTCGATTCTGGCCAATGCA
112	Gly_TCC_chr19:4724082-4724153 (+)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTTAGCA TAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACC CGGGTTCGATTCCCGGCCAACGCA
113	Gly_TCC_chr1:145397864-145397935 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCA TAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACC CGGGTTCGATTCCCGGCCAACGCA
114	Gly_TCC_chr17:8124866-8124937 (+)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTAAGCA TAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACC CGGGTTCGATTCCCGGCCAACGCA
115	Gly_TCC_chr1:161409961-161410032 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCA TAGTTGCCTTCCAAGCAGTTGACCC GGGCTCGATTCCCGGCCAACGCA
116	His_GTG_chr1:145396881-145396952 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTA CTCTGCGTTGTGGCCGCAGCAACC TCGGTTCGAATCCGAGTCACGGCA
117	His_GTG_chr1:149155828-149155899 (-)	GCCATGATCGTATAGTGGTTAGTA CTCTGCGCTGTGGCCGCAGCAACC TCGGTTCGAATCCGAGTCACGGCA
118	Ile_AAT_chr6:58149254-58149327 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGA GCGTGGCGCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGC CA
119	Ile_AAT_chr6:27655967-27656040 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGA GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACTGGC CA

120	Ile_AAT_chr6:27242990-27243063 (-)	GGCTGGTTAGCTCAGTTGGTTAGA GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACTGGC CA
121	Ile_AAT_chr17:8130309-8130382 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGA GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGAACCCCGTACGGGC CA
122	Ile_AAT_chr6:26554350-26554423 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGA GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGC CA
123	Ile_AAT_chr6:26745255-26745328 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGA GCGTGGTGCTAATAACGCTAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACTGGC CA
124	Ile_AAT_chr6:26721221-26721294 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTCAGA GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGC CA
125	Ile_AAT_chr6:27636362-27636435 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTCGGCTAGA GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGC CA
126	Ile_AAT_chr6:27241739-27241812 (+)	GGCTGGTTAGTTCAGTTGGTTAGA GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT CGTGGGTTCGATCCCCATATCGGC CA
127	Ile_GAT_chrX:3756418-3756491 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTAAGA GCGTGGTGCTGATAACACCAAGGT CGCGGGCTCGACTCCCGCACCGGC CA
128	Ile_TAT_chr19:39902808-39902900 (-)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGCGGTACTTATATGACAGTGCG

		AGCGGAGCAATGCCGAGGTTGTGA GTTCGATCCTCACCTGGAGCA
129	Ile_TAT_chr2:43037676-43037768 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGCGGTACTTATACAGCAGTACA TGCAGAGCAATGCCGAGGTTGTGA GTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
130	Ile_TAT_chr6:26988125-26988218 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGCGGTACTTATATGGCAGTATG TGTGCGAGTGATGCCGAGGTTGTG AGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
131	Ile_TAT_chr6:27599200-27599293 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGCGGTACTTATACAACAGTATA TGTGCGGGTGATGCCGAGGTTGTG AGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
132	Ile_TAT_chr6:28505367-28505460 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGCGGTACTTATAAGACAGTGCA CCTGTGAGCAATGCCGAGGTTGTG AGTTCAAGCCTCACCTGGAGCA
133	Leu_AAG_chr5:180524474-180524555 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGGAGGCGTGGGTTTCAATCCC ACCGCTGCCA
134	Leu_AAG_chr5:180614701-180614782 (+)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGGGGGCGTGGGTTTCAATCCC ACCGCTGCCA
135	Leu_AAG_chr6:28956779-28956860 (+)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGGGGGCGTGGGTTCAAATCCC ACCGCTGCCA
136	Leu_AAG_chr6:28446400-28446481 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAG ACGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGGGGGCGTGGGTTTGAATCCC ACCGCTGCCA

137	Leu_CAA_chr6:28864000-28864105 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG GCGCCAGACTCAAGCTAAGCTTCC TCCGCGGTGGGGATTCTGGTCTCC AATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCC ACTTCTGACA
138	Leu_CAA_chr6:28908830-28908934 (+)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG GCGCCAGACTCAAGCTTGGCTTCC TCGTGTTGAGGATTCTGGTCTCCAA TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAC TTCTGACA
139	Leu_CAA_chr6:27573417-27573524 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG GCGCCAGACTCAAGCTTACTGCTT CCTGTGTTGCGGTCTTCTGGTCTCC GTATGGAGGCGTGGGTTCGAATCC CACTTCTGACA
140	Leu_CAA_chr6:27570348-27570454 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG GCGCCAGACTCAAGTTGCTACTTC CCAGGTTTGGGGCTTCTGGTCTCCG CATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCC ACTTCTGACA
141	Leu_CAA_chr1:249168054-249168159 (+)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG GCGCCAGACTCAAGGTAAGCACCT TGCCTGCGGGCTTTCTGGTCTCCGG ATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCA CTTCTGACA
142	Leu_CAA_chr11:9296790-9296863 (+)	GCCTCCTTAGTGCAGTAGGTAGCG CATCAGTCTCAAAATCTGAATGGT CCTGAGTTCAAGCCTCAGAGGGGG CA
143	Leu_CAA_chr1:161581736-161581819 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCAGTCTTAA GGCGCTGCGTTCAAATCGCACCT CCGCTGGAGGCGTGGGTTCGAATC CCACTTTTGACA
144	Leu_CAG_chr1:161411323-161411405	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAG

	(+)	GCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTC CCCTGGAGGCGTGGGTTCGAATCC CACTCCTGACA
145	Leu_CAG_chr16:57333863-57333945 (+)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTC CCCTGGAGGCGTGGGTTCGAATCC CACTTCTGACA
146	Leu_TAA_chr6:144537684-144537766 (+)	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTTAAGATCCAATGGAC ATATGTCCGCGTGGGTTCGAACCC CACTCCTGGTA
147	Leu_TAA_chr6:27688898-27688980 (-)	ACCGGGATGGCCGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTTAAGATCCAATGGGC TGGTGCCCGCGTGGGTTCGAACCC CACTCTCGGTA
148	Leu_TAA_chr11:59319228-59319310 (+)	ACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTTAAGATCCAATGGAT TCATATCCGCGTGGGTTCGAACCC CACTTCTGGTA
149	Leu_TAA_chr6:27198334-27198416 (-)	ACCGGGATGGCTGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTTAAGATCCAATGGAC AGGTGTCCGCGTGGGTTCGAGCCC CACTCCCGGTA
150	Leu_TAG_chr17:8023632-8023713 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCTCT TCGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCA CCGCTGCCA
151	Leu_TAG_chr14:21093529-21093610 (+)	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCTCT TCGGGGGCGTGGGTTCGAATCCCA CCACTGCCA
152	Leu_TAG_chr16:22207032-22207113 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAG GCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCATT TCGATGGCGTGGGTTCGAATCCCA

		CCGCTGCCA
153	Lys_CTT_chr14:58706613-58706685 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGGGACTCTTAATCCCAGGGTC GTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGGC G
154	Lys_CTT_chr19:36066750-36066822 (+)	GCCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATAAGACTCTTAATCTCAGGGTT GTGGATTTCGTGCCCCATGCTGGGT G
155	Lys_CTT_chr19:52425393-52425466 (-)	GCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCA TGAGACTCTTAATCTCAGGGTCAT GGGTTCGTGCCCCATGTTGGGTGC CA
156	Lys_CTT_chr1:145395522-145395594 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTC GTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGGC G
157	Lys_CTT_chr16:3207406-3207478 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGAGACCCTTAATCTCAGGGTC GTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGGC G
158	Lys_CTT_chr16:3241501-3241573 (+)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGGGACTCTTAATCTCAGGGTC GTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGGC G
159	Lys_CTT_chr16:3230555-3230627 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGATAGAG CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTC GTGGGTTCGAGCCGCACGTTGGGC G
160	Lys_CTT_chr1:55423542-55423614 (-)	GCCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTC ATGGGTTTGAGCCCCACGTTTGGT G
161	Lys_CTT_chr16:3214939-3215011 (+)	GCCTGGCTAGCTCAGTCGGCAAAG

		CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTC GTGGGCTCGAGCTCCATGTTGGGC G
162	Lys_CTT_chr5:26198539-26198611 (-)	GCCCGACTACCTCAGTCGGTGGAG CATGGGACTCTTCATCCCAGGGTT GTGGGTTCGAGCCCCACATTGGGC A
163	Lys_TTT_chr16:73512216-73512288 (-)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC AGGGTTCAAGTCCCTGTTCAGGCA
164	Lys_TTT_chr12:27843306-27843378 (+)	ACCCAGATAGCTCAGTCAGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC AAGGTTCATGTCCCTTTTTGGGTG
165	Lys_TTT_chr11:122430655-122430727 (+)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC AGGGTTCAAGTCCCTGTTCAGGCG
166	Lys_TTT_chr1:204475655-204475727 (+)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC AGGGTTCAAGTCCCTGTTCGGGCG
167	Lys_TTT_chr6:27559593-27559665 (-)	GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC AGGGTTCAAGTCCCTGTTCAGGCG
168	Lys_TTT_chr11:59323902-59323974 (+)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC GGGGTTCAAGTCCCTGTTCGGGCG
169	Lys_TTT_chr6:27302769-27302841 (-)	GCCTGGGTAGCTCAGTCGGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC AGGGTTCAAGTCCCTGTCCAGGCG
170	Lys_TTT_chr6:28715521-28715593 (+)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAA CATCAGACTTTTAATCTGACGGTGC AGGGTTCAAGTCCCTGTTCAGGCG
171	Met_CAT_chr8:124169470-124169542 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGTAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC GTGAGTTCGATCCTCACACGGGGC

		A
172	Met_CAT_chr16:71460396-71460468 (+)	GCCCTCTTAGCGCAGTGGGCAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC CTGAGTTCGAGCCTCAGAGAGGGC A
173	Met_CAT_chr6:28912352-28912424 (+)	GCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC CTGAGTTCGAACCTCAGAGGGGGC A
174	Met_CAT_chr6:26735574-26735646 (-)	GCCCTCTTAGCGCAGCGGGCAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC CTGAGTTCGAGCCTCAGAGAGGGC A
175	Met_CAT_chr6:26701712-26701784 (+)	GCCCTCTTAGCGCAGCTGGCAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC CTGAGTTCAAGCCTCAGAGAGGGC A
176	Met_CAT_chr16:87417628-87417700 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGCAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC GTGAGTTCGAGCCTCACACGGGGC A
177	Met_CAT_chr6:58168492-58168564 (-)	GCCCTCTTAGTGCAGCTGGCAGCG CGTCAGTTTCATAATCTGAAAGTCC TGAGTTCAAGCCTCAGAGAGGGCA
178	Phe_GAA_chr6:28758499-28758571 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC CCTGGTTCGATCCCGGGTTTCGGCA
179	Phe_GAA_chr11:59333853-59333925 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC CCTGGTTCATCCCGGGTTTCGGCA
180	Phe_GAA_chr6:28775610-28775682 (-)	GCCGAGATAGCTCAGTTGGGAGAG CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC CCTGGTTCATCCCGGGTTTCGGCA
181	Phe_GAA_chr6:28791093-28791166 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG

		CGTTAGACCGAAGATCTTAAAGGT CCCTGGTTCAATCCCGGGTTTCGGC A
182	Phe_GAA_chr6:28731374-28731447 (-)	GCTGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG CGTTAGACTGAAGATCTTAAAGTT CCCTGGTTCAACCCTGGGTTTCAGC C
183	Pro_AGG_chr16:3241989-3242060 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT TCTCGCTTAGGATGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
184	Pro_AGG_chr1:167684725-167684796 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT TCTCGCTTAGGGTGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
185	Pro_CGG_chr1:167683962-167684033 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT TCTCGCTTCGGGTGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
186	Pro_CGG_chr6:27059521-27059592 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT TCTCGCTTCGGGTGTGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
187	Pro_TGG_chr14:21101165-21101236 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGTGGTATGATT CTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCCC GGGTCAAATCCCGGACGAGCCC
188	Pro_TGG_chr11:75946869-75946940 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT TCTCGGTTTGGGTCCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
189	Pro_TGG_chr5:180615854-180615925 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT TCTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
190	SeC_TCA_chr19:45981859-45981945 (-)	GCCCGGATGATCCTCAGTGGTCTG GGGTGCAGGCTTCAAACCTGTAGC TGTCTAGCGACAGAGTGGTTCAAT TCCACCTTTCGGGCG
191	SeC_TCA_chr22:44546537-44546620 (+)	GCTCGGATGATCCTCAGTGGTCTG GGGTGCAGGCTTCAAACCTGTAGC

		TGTCTAGTGACAGAGTGGTTCAAT TCCACCTTTGTA
192	Ser_AGA_chr6:27509554-27509635 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTAGAAATCCATTGGGG TTTCCCCGCGCAGGTTCTGAATCCTG CCGACTACG
193	Ser_AGA_chr6:26327817-26327898 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTAGAAATCCATTGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTCTGAATCCTG CCGACTACG
194	Ser_AGA_chr6:27499987-27500068 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTAGAAATCCATTGGGG TTTCCCCACGCAGGTTCTGAATCCTG CCGACTACG
195	Ser_AGA_chr6:27521192-27521273 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG TGATGGACTAGAAACCCATTGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTCTGAATCCTG CCGACTACG
196	Ser_CGA_chr17:8042199-8042280 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTCTGAATCCTG CTCACAGCG
197	Ser_CGA_chr6:27177628-27177709 (+)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTCAAATCCTG CTCACAGCG
198	Ser_CGA_chr6:27640229-27640310 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGG TGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG GTTCCCCGCGCAGGTTCAAATCCT GCTCACAGCG
199	Ser_CGA_chr12:56584148-56584229 (+)	GTCACGGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG TTTCCCCGCACAGGTTCTGAATCCTG TTCGTGACG

200	Ser_GCT_chr6:27065085-27065166 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT CTGCACGCGTGGGTTCGAATCCCA CCCTCGTCG
201	Ser_GCT_chr6:27265775-27265856 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT CTGCACGCGTGGGTTCGAATCCCA CCTTCGTCG
202	Ser_GCT_chr11:66115591-66115672 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT TTGCACGCGTGGGTTCGAATCCCA TCCTCGTCG
203	Ser_GCT_chr6:28565117-28565198 (-)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT CTGCACGCGTGGGTTCGAATCCCA TCCTCGTCG
204	Ser_GCT_chr6:28180815-28180896 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT CTGCACACGTGGGTTCGAATCCCA TCCTCGTCG
205	Ser_GCT_chr6:26305718-26305801 (-)	GGAGAGGCCTGGCCGAGTGGTTAA GGCGATGGACTGCTAATCCATTGT GCTCTGCACGCGTGGGTTCGAATC CCATCCTCGTCG
206	Ser_TGA_chr10:69524261-69524342 (+)	GCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTTGAAATCCAATGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTCGAACCCT GCTCGCTGCG
207	Ser_TGA_chr6:27513468-27513549 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTTGAAATCCATTGGGG TTTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCTG CCGACTACG
208	Ser_TGA_chr6:26312824-26312905 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTTGAAATCCATTGGGG

		TCTCCCCGCGCAGGTTCTGAATCCTG CCGACTACG
209	Ser_TGA_chr6:27473607-27473688 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTTGAAATCCATTGGGG TTTCCCCGCGCAGGTTCTGAATCCTG TCGGCTACG
210	Thr_AGT_chr17:8090478-8090551 (+)	GGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAA GCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTCGAATCCCAGCGGTGC CT
211	Thr_AGT_chr6:26533145-26533218 (-)	GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAA GCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTCGAATCCCAGCGGGGC CT
212	Thr_AGT_chr6:28693795-28693868 (+)	GGCTCCGTAGCTTAGTTGGTTAAA GCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTCGACTCCCAGCGGGGC CT
213	Thr_AGT_chr6:27694473-27694546 (+)	GGCTTCGTGGCTTAGCTGGTTAAA GCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTCGAATCCCAGCGAGGC CT
214	Thr_AGT_chr17:8042770-8042843 (-)	GGCGCCGTGGCTTAGCTGGTTAAA GCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTCGAATCCCAGCGGTGC CT
215	Thr_AGT_chr6:27130050-27130123 (+)	GGCCCTGTGGCTTAGCTGGTCAAA GCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTCGAATCCCAGCGGGGC CT
216	Thr_CGT_chr6:28456770-28456843 (-)	GGCTCTATGGCTTAGTTGGTTAAA GCGCCTGTCTCGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTCGACTCCCAGTGGGGC CT

217	Thr_CGT_chr16:14379750-14379821 (+)	GGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGC GTCGGTCTCGTAAACCGAAGATCA CGGGTTCGAACCCCGTCCGTGCCT
218	Thr_CGT_chr6:28615984-28616057 (-)	GGCTCTGTGGCTTAGTTGGCTAAA GCGCCTGTCTCGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTCGAATCCCAGCGGGGC CT
219	Thr_CGT_chr17:29877093-29877164 (+)	GGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGC GTCGGTCTCGTAAACCGAAGATCG CGGGTTCGAACCCCGTCCGTGCCT
220	Thr_CGT_chr6:27586135-27586208 (+)	GGCCCTGTAGCTCAGCGGTTGGAG CGCTGGTCTCGTAAACCTAGGGGT CGTGAGTTCAAATCTCACCAGGGC CT
221	Thr_TGT_chr6:28442329-28442402 (-)	GGCTCTATGGCTTAGTTGGTTAAA GCGCCTGTCTTGTAACAGGAGAT CCTGGGTTCGAATCCCAGTAGAGC CT
222	Thr_TGT_chr1:222638347-222638419 (+)	GGCTCCATAGCTCAGTGGTTAGAG CACTGGTCTTGTAACACAGGGGTC GCGAGTTCGATCCTCGCTGGGGCC T
223	Thr_TGT_chr14:21081949-21082021 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAG CGCTGGTCTTGTAACACAGGGGTC GCGAGTTCAATTCTCGCTGGGGCC T
224	Thr_TGT_chr14:21099319-21099391 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAG CACTGGTCTTGTAACACAGGGGTC GCGAGTTCAAATCTCGCTGGGGCC T
225	Thr_TGT_chr14:21149849-21149921 (+)	GGCCCTATAGCTCAGGGGTTAGAG CACTGGTCTTGTAACACAGGGGTC GCGAGTTCAAATCTCGCTGGGGCC T

226	Thr_TGT_chr5:180618687-180618758 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAG CACTGGTCTTGTAACACAGGGTCG CGAGTTCAAATCTCGCTGGGGCCT
227	Trp_CCA_chr17:8124187-8124258 (-)	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGC GTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTG CGTGTTCAAATCACGTCGGGGTCA
228	Trp_CCA_chr17:19411494-19411565 (+)	GACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGC GTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTG CGTGTTCAAGTCACGTCGGGGTCA
229	Trp_CCA_chr6:26319330-26319401 (-)	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGC GTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTG CGTGTTCAAATCACGTCGGGGTCA
230	Trp_CCA_chr12:98898030-98898101 (+)	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGC GTCTGACTCCAGATCAGAAGGCTG CGTGTTCAATCACGTCGGGGTCA
231	Trp_CCA_chr7:99067307-99067378 (+)	GACCTCGTGGCGCAACGGCAGCGC GTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTG CGTGTTCAAATCACGTCGGGGTCA
232	Tyr_ATA_chr2:219110549-219110641 (+)	CCTTCAATAGTTCAGCTGGTAGAG CAGAGGACTATAGCTACTTCCTCA GTAGGAGACGTCCTTAGGTTGCTG GTTCGATTCCAGCTTGAAGGA
233	Tyr_GTA_chr6:26569086-26569176 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGTTGGCTGTGTC CTTAGACATCCTTAGGTCGCTGGTT CGAATCCGGCTCGAAGGA
234	Tyr_GTA_chr2:27273650-27273738 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGTTGGATAGGGCG TGGCAATCCTTAGGTCGCTGGTTCG ATTCCGGCTCGAAGGA
235	Tyr_GTA_chr6:26577332-26577420 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGGCTCATTAAGC AAGGTATCCTTAGGTCGCTGGTTC GAATCCGGCTCGGAGGA

236	Tyr_GTA_chr14:21125623-21125716 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGATTGTATAGAC ATTTGCGGACATCCTTAGGTCGCTG GTTCGATTCCAGCTCGAAGGA
237	Tyr_GTA_chr8:67025602-67025694 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGCTACTTCCTCA GCAGGAGACATCCTTAGGTCGCTG GTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
238	Tyr_GTA_chr8:67026223-67026311 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGGCGCGCGCCCG TGGCCATCCTTAGGTCGCTGGTTCG ATTCCGGCTCGAAGGA
239	Tyr_GTA_chr14:21121258-21121351 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGCCTGTAGAAAC ATTTGTGGACATCCTTAGGTCGCTG GTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
240	Tyr_GTA_chr14:21131351-21131444 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGATTGTACAGAC ATTTGCGGACATCCTTAGGTCGCTG GTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
241	Tyr_GTA_chr14:21151432-21151520 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGTACTTAATGTG TGGTCATCCTTAGGTCGCTGGTTCG ATTCCGGCTCGAAGGA
242	Tyr_GTA_chr6:26595102-26595190 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGGGGTTTGAATG TGGTCATCCTTAGGTCGCTGGTTCG AATCCGGCTCGGAGGA
243	Tyr_GTA_chr14:21128117-21128210 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGACTGCGGAAAC GTTTGTGGACATCCTTAGGTCGCTG GTTCAATTCCGGCTCGAAGGA
244	Tyr_GTA_chr6:26575798-26575887 (+)	CTTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGGTTCATTAAAC

		TAAGGCATCCTTAGGTCGCTGGTTC GAATCCGGCTCGAAGGA
245	Tyr_GTA_chr8:66609532-66609619 (-)	TCTTCAATAGCTCAGCTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGGTGCACGCCCG TGGCCATTCTTAGGTGCTGGTTTGA TTCCGACTTGGAGAG
246	Val_AAC_chr3:169490018-169490090 (+)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
247	Val_AAC_chr5:180615416-180615488 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTCATCAC GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
248	Val_AAC_chr6:27618707-27618779 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC CTGGATCAAAACCAGGCGGAAACA
249	Val_AAC_chr6:27648885-27648957 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC GCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
250	Val_AAC_chr6:27203288-27203360 (+)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTGCCTAACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCAGAAACA
251	Val_AAC_chr6:28703206-28703277 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GTATGCTTAACATTCATGAGGCTCT GGGTTCGATCCCCAGCACTTCCA
252	Val_CAC_chr1:161369490-161369562 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
253	Val_CAC_chr6:27248049-27248121 (-)	GCTTCTGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCAGAAAGCA
254	Val_CAC_chr19:4724647-4724719 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGCGGTATCAC ATTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGATCCCGGGCGGAAACA
255	Val_CAC_chr1:149298555-149298627 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC

		GTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACTGGGCGGAAACA
256	Val_CAC_chr1:149684088-149684161 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTCGCCTCACACGCGTAAAGGTC CCCGGTTTCGAAACCGGGCGGAAAC A
257	Val_CAC_chr6:27173867-27173939 (-)	GTTTCCGTAGTGGAGTGGTTATCAC GTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTTGAAACCAGGCGGAAACA
258	Val_TAC_chr11:59318102-59318174 (-)	GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCAC GTCTGCTTTACACGCAGAAGGTCC TGGGTTCGAGCCCCAGTGGAACCA
259	Val_TAC_chr11:59318460-59318532 (-)	GGTTCCATAGTGTAGCGGTTATCA CGTCTGCTTTACACGCAGAAGGTC CTGGGTTCGAGCCCCAGTGGAACC A
260	Val_TAC_chr10:5895674-5895746 (-)	GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCAC ATCTGCTTTACACGCAGAAGGTCC TGGGTTCGAGCCCCAGTGGAACCA
261	Val_TAC_chr6:27258405-27258477 (+)	GTTTCCGTGGTGTAGTGGTTATCAC ATTCGCCTTACACGCGAAAGGTCC TCGGGTCGAAACCGAGCGGAAACA
262	iMet_CAT_chr1:153643726-153643797 (+)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGT GCTGGGCCCATAACCCAGAGGTCTG ATGGATCGAAACCATCCTCTGCTA
263	iMet_CAT_chr6:27745664-27745735 (+)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGT GCTGGGCCCATAACCCAGAGGTCTG ATGGATCTAAACCATCCTCTGCTA
264	Glu_TTC_chr1:16861773-16861845 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGA TTCGGCGCTTTACCGCCGCGGCCC GGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAAT
265	Gly_CCC_chr1:17004765-17004836 (-)	GCGTTGGTGGTTTAGTGGTAGAAT TCTCGCCTCCCATGCGGGAGACCC GGGTTCGAATCCCGGCCACTGCAC

266	Gly_CCC_chr1:17053779-17053850 (+)	GGCCTTGGTGGTGCAGTGGTAGAA TTCTCGCCTCCCACGTGGGAGACC CGGGTTCAATTCCCGGCCAATGCA
267	Glu_TTC_chr1:17199077-17199149 (+)	GTCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGG ATTCGGCGCTTTCACCGCCGCGGC CCGGGTTCGATTCCCGGCCAGGGA A
268	Asn_GTT_chr1:17216171-17216245 (+)	TGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAGAT TGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGA CG
269	Arg_TCT_chr1:94313128-94313213 (+)	TGGCTCCGTGGCGCAATGGATAGC GCATTGGACTTCTAGAGGCTGAAG GCATTCAAAGGTTCCGGGTTCGAG TCCCGGCGGAGTCG
270	Lys_CTT_chr1:145395521-145395594 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTC GTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGGC GC
271	His_GTG_chr1:145396880-145396952 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTA CTCTGCGTTGTGGCCGCAGCAACC TCGGTTCGAATCCGAGTCACGGCA G
272	Gly_TCC_chr1:145397863-145397935 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCA TAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACC CGGGTTCGATTCCCGGCCAACGCA G
273	Glu_CTC_chr1:145399232-145399304 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGAT TCGGCGCTCTCACCGCCGCGGCCC GGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAAA
274	Gln_CTG_chr1:145963303-145963375 (+)	AGGTTCCATGGTGTAAATGGTGAGC ACTCTGGACTCTGAATCCAGCGAT CCGAGTTCGAGTCTCGGTGGAACC T

275	Asn_GTT_chr1:148000804-148000878 (+)	TGTCTCTGTGGCGTAGTCGGTTAGC GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAAGT TGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGAA CG
276	Asn_GTT_chr1:148248114-148248188 (+)	TGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGA CG
277	Asn_GTT_chr1:148598313-148598387 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC GCATTCGGCTGTTAACCGAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGA CGC
278	Asn_GTT_chr1:149230569-149230643 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGGTTAGC GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCCATCCAGGGA CGC
279	Val_CAC_chr1:149294665-149294736 (-)	GCACTGGTGGTTCAGTGGTAGAAT TCTCGCCTCACACGCGGGACACCC GGGTTC AATTCCCGGTCAAGGCAA
280	Val_CAC_chr1:149298554-149298627 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACTGGGCGGAAACA G
281	Gly_CCC_chr1:149680209-149680280 (-)	GCACTGGTGGTTCAGTGGTAGAAT TCTCGCCTCCCACGCGGGAGACCC GGGTTTAATTCCCGGTCAAGATAA
282	Val_CAC_chr1:149684087-149684161 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTCGCCTCACACGCGTAAAGGTC CCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAAC AT
283	Met_CAT_chr1:153643725-153643797 (+)	TAGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCG TGCTGGGCCCATTAACCCAGAGGTC GATGGATCGAAACCATCCTCTGCT A

284	Val_CAC_chr1:161369489-161369562 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA A
285	Asp_GTC_chr1:161410614-161410686 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTAT CCCCGCCTGTCACGCGGGAGACCG GGGTTCGATTCCCCGACGGGGAGG
286	Gly_GCC_chr1:161413093-161413164 (+)	TGCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAA TTCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCC CGGGTTCGATTCCCCGGCCCATGCA
287	Glu_CTC_chr1:161417017-161417089 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGAT TCGGCGCTCTCACCGCCGCGGCC GGGTTCGATTCCCCGGTCAGGGAAG
288	Asp_GTC_chr1:161492934-161493006 (+)	ATCCTTGTTACTATAGTGGTGAGTA TCTCTGCCTGTCATGCGTGAGAGA GGGGGTCGATTCCCCGACGGGGAG
289	Gly_GCC_chr1:161493636-161493707 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAAT TCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCC GGGTTCGATTCCCCGGCCAATGCAC
290	Leu_CAG_chr1:161500131-161500214 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTC CCCTGGAGGCGTGGGTTCGAATCC CACTCCTGACAA
291	Gly_TCC_chr1:161500902-161500974 (+)	CGCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGC ATAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGAC CCGGGTTCGATTCCCCGGCCAACGC A
292	Asn_GTT_chr1:161510030-161510104 (+)	CGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAG CGCGTTCGGCTGTTAACCGAAAGG TTGGTGGTTCGATCCCACCCAGGG ACG
293	Glu_TTC_chr1:161582507-161582579 (+)	CGCGTTGGTGGTGTAGTGGTGAGC ACAGCTGCCTTTCAAGCAGTTAAC GCGGGTTCGATTCCCCGGGTAACGA

		A
294	Pro_CGG_chr1:167683961-167684033 (+)	CGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGA TTCTCGCTTCGGGTGCGAGAGGTC CCGGGTTCAAATCCCGGACGAGCC C
295	Pro_AGG_chr1:167684724-167684796 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT TCTCGCTTAGGGTGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC T
296	Lys_TTT_chr1:204475654-204475727 (+)	CGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGA GCATCAGACTTTTAATCTGAGGGT CCAGGGTTCAAGTCCCTGTTCGGG CG
297	Lys_TTT_chr1:204476157-204476230 (-)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC AGGGTTCAAGTCCCTGTTCGGGCG T
298	Leu_CAA_chr1:249168053-249168159 (+)	TGTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAA GGCGCCAGACTCAAGGTAAGCACC TTGCCTGCGGGCTTTCTGGTCTCCG GATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCC ACTTCTGACA
299	Glu_CTC_chr1:249168446-249168518 (+)	TTCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGA TTCGGCGCTCTCACCGCCGCGGCC CGGGTTCGATTCCCGGTCAGGAAA
300	Tyr_GTA_chr2:27273649-27273738 (+)	GCCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGA GCGGAGGACTGTAGTGGATAGGGC GTGGCAATCCTTAGGTCGCTGGTTC GATTCCGGCTCGAAGGA
301	Ala_AGC_chr2:27274081-27274154 (+)	CGGGGGATTAGCTCAAATGGTAGA GCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGT AGCGGGATCGATGCCCCGCATCCTC CA
302	Ile_TAT_chr2:43037675-43037768 (+)	AGCTCCAGTGGCGCAATCGGTAG

		CGCGCGGTACTTATACAGCAGTAC ATGCAGAGCAATGCCGAGGTTGTG AGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
303	Gly_CCC_chr2:70476122-70476193 (-)	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCAT GCAAGATTCCCATTCTTGCGACCC GGGTTCGATTCCCGGGCGGCAT
304	Glu_TTC_chr2:131094700-131094772 (-)	TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGA TTCCTGGTTTTACCCAGGTGGCCC GGGTTCGACTCCCGGTATGGGAAC
305	Ala_CGC_chr2:157257280-157257352 (+)	GGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAG CGCGCGCTTCGCATGTGTGAGGTC CCGGGTTCAATCCCCGGCATCTCC A
306	Gly_GCC_chr2:157257658-157257729 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAAT TCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCC GGGTTCGATTCCCGGCCAATGCAA
307	Arg_ACG_chr3:45730490-45730563 (-)	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACG CGTCTGACTACGGATCAGAAGATT CTAGGTTCGACTCCTGGCTGGCTCG C
308	Val_AAC_chr3:169490017-169490090 (+)	GGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCA CGTTCGCCTAACACGCGAAAGGTC CCCGGTTTCGAAACCGGGCGGAAAC A
309	Val_AAC_chr5:180596609-180596682 (+)	AGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCA CGTTCGCCTAACACGCGAAAGGTC CCCGGTTTCGAAACCGGGCGGAAAC A
310	Leu_AAG_chr5:180614700-180614782 (+)	AGGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAA GGCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCT CTTCGGGGGCGTGGGTTCGAATCC CACCGCTGCCA
311	Val_AAC_chr5:180615415-180615488 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTCATCAC GTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC

		CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA T
312	Pro_TGG_chr5:180615853-180615925 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT TCTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC A
313	Thr_TGT_chr5:180618686-180618758 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAG CACTGGTCTTGTAACCAGGGTCG CGAGTTCAAATCTCGCTGGGGCCT G
314	Ala_TGC_chr5:180633867-180633939 (+)	TGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAG CGCATGCTTTGCATGTATGAGGCC CCGGGTTCGATCCCCGGCATCTCC A
315	Lys_CTT_chr5:180634754-180634827 (+)	CGCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGA GCATGAGACTCTTAATCTCAGGGT CGTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGG CG
316	Val_AAC_chr5:180645269-180645342 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA A
317	Lys_CTT_chr5:180648978-180649051 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTC GTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGGC GT
318	Val_CAC_chr5:180649394-180649467 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA C
319	Met_CAT_chr6:26286753-26286825 (+)	CAGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGC GTGCTGGGCCCATAACCCAGAGGT CGATGGATCGAAACCATCCTCTGC TA

320	Ser_GCT_chr6:26305717-26305801 (-)	GGAGAGGCCTGGCCGAGTGGTTAA GGCGATGGACTGCTAATCCATTGT GCTCTGCACGCGTGGGTTCGAATC CCATCCTCGTCGC
321	Gln_TTG_chr6:26311423-26311495 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCA CTCTGGACTTTGAATCCAGCGATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGGACCTG
322	Gln_TTG_chr6:26311974-26312046 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCA CTCTGGACTTTGAATCCAGCGATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGGACCTA
323	Ser_TGA_chr6:26312823-26312905 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTTGAAATCCATTGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCTG CCGACTACGG
324	Met_CAT_chr6:26313351-26313423 (-)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGT GCTGGGCCCATAACCCAGAGGTCG ATGGATCGAAACCATCCTCTGCTA T
325	Arg_TCG_chr6:26323045-26323118 (+)	GGACCACGTGGCCTAATGGATAAG GCGTCTGACTTCGGATCAGAAGAT TGAGGGTTCGAATCCCTCCGTGGTT A
326	Ser_AGA_chr6:26327816-26327898 (+)	TGTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAG GCGATGGACTAGAAATCCATTGGG GTCTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCT GCCGACTACG
327	Met_CAT_chr6:26330528-26330600 (-)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGT GCTGGGCCCATAACCCAGAGGTCG ATGGATCGAAACCATCCTCTGCTA G
328	Leu_CAG_chr6:26521435-26521518 (+)	CGTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAA GGCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCT CCCCTGGAGGCGTGGGTTCGAATC CCACTCCTGACA

329	Thr_AGT_chr6:26533144-26533218 (-)	GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAA GCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTCGAATCCCAGCGGGGC CTG
330	Arg_ACG_chr6:26537725-26537798 (+)	AGGGCCAGTGGCGCAATGGATAAC GCGTCTGACTACGGATCAGAAGAT TCCAGGTTCGACTCCTGGCTGGCTC G
331	Val_CAC_chr6:26538281-26538354 (+)	GGTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCA CGTTCGCCTCACACGCGAAAGGTC CCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAAC A
332	Ala_CGC_chr6:26553730-26553802 (+)	AGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAG CGCATGCTTCGCATGTATGAGGTC CCGGGTTCGATCCCCGGCATCTCC A
333	Ile_AAT_chr6:26554349-26554423 (+)	TGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAG AGCGTGGTGCTAATAACGCCAAGG TCGCGGGTTCGATCCCCGTACGGG CCA
334	Pro_AGG_chr6:26555497-26555569 (+)	CGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGA TTCTCGCTTAGGGTGCGAGAGGTC CCGGGTTCAAATCCCGGACGAGCC C
335	Lys_CTT_chr6:26556773-26556846 (+)	AGCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGA GCATGAGACTCTTAATCTCAGGGT CGTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGG CG
336	Tyr_GTA_chr6:26569085-26569176 (+)	TCCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGA GCGGAGGACTGTAGTTGGCTGTGT CCTTAGACATCCTTAGGTCGCTGGT TCGAATCCGGCTCGAAGGA
337	Ala_AGC_chr6:26572091-26572164 (-)	GGGGAATTAGCTCAAATGGTAGAG CGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA

		GCGGGATCGATGCCCCGCATTCTCC AG
338	Met_CAT_chr6:26766443-26766516 (+)	CGCCCTCTTAGCGCAGCGGGCAGC GCGTCAGTCTCATAATCTGAAGGT CCTGAGTTCGAGCCTCAGAGAGGG CA
339	Ile_TAT_chr6:26988124-26988218 (+)	TGCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAG CGCGCGGTACTTATATGGCAGTAT GTGTGCGAGTGATGCCGAGGTTGT GAGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
340	His_GTG_chr6:27125905-27125977 (+)	TGCCGTGATCGTATAGTGGTTAGT ACTCTGCGTTGTGGCCGCAGCAAC CTCGGTTCTGAATCCGAGTCACGGC A
341	Ile_AAT_chr6:27144993-27145067 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGA GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGC CAC
342	Val_AAC_chr6:27203287-27203360 (+)	AGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCA CGTTTGCCTAACACGCGAAAGGTC CCCGGTTTCGAAACCGGGCAGAAAC A
343	Val_CAC_chr6:27248048-27248121 (-)	GCTTCTGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCAGAAGCA A
344	Asp_GTC_chr6:27447452-27447524 (+)	TTCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTA TCCCCGCCTGTCACGCGGGAGACC GGGGTTCGATTCCCCGACGGGGAG
345	Ser_TGA_chr6:27473606-27473688 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTTGAAATCCATTGGGG TTTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCTG TCGGCTACGG
346	Gln_CTG_chr6:27487307-27487379 (+)	AGGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGC

		ACTCTGGACTCTGAATCCAGCGAT CCGAGTTCAAATCTCGGTGGAACC T
347	Asp_GTC_chr6:27551235-27551307 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTGT CCCCGTCTGTCACGCGGGAGACCG GGGTTCGATTCCCCGACGGGGAGA
348	Val_AAC_chr6:27618706-27618779 (-)	GTTTCCGTTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC CTGGATCAAAACCAGGCGGAAACA A
349	Ile_AAT_chr6:27655966-27656040 (+)	CGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAG AGCGTGGTGCTAATAACGCCAAGG TCGCGGGTTCGATCCCCGTACTGG CCA
350	Gln_CTG_chr6:27759134-27759206 (-)	GGCCCCATGGTGTAATGGTCAGCA CTCTGGACTCTGAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCC A
351	Gln_TTG_chr6:27763639-27763711 (-)	GGCCCCATGGTGTAATGGTTAGCA CTCTGGACTTTGAATCCAGCGATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGGACCTT
352	Ala_AGC_chr6:28574932-28575004 (+)	TGGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAG CGCGTGCTTAGCATGTACGAGGTC CCGGGTTC AATCCCCGGCACCTCC A
353	Ala_AGC_chr6:28626013-28626085 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTAGCATGCATGAGGTCC CGGGTTCGATCCCCAGCATCTCCA G
354	Ala_CGC_chr6:28697091-28697163 (+)	AGGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAG CGCGTGCTTCGCATGTACGAGGCC CCGGGTTCGACCCCCGGCTCCTCC A
355	Ala_AGC_chr6:28806220-28806292 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC

		GCGTGCTTAGCATGCACGAGGCC CGGGTTCAATCCCCGGCACCTCCA T
356	Ala_AGC_chr6:28831461-28831533 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCGTGCTTAGCATGCACGAGGCC CGGGTTCAATCCCCGGCACCTCCA G
357	Leu_CAA_chr6:28863999-28864105 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG GCGCCAGACTCAAGCTAAGCTTCC TCCGCGGTGGGGATTCTGGTCTCC AATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCC ACTTCTGACAC
358	Leu_CAA_chr6:28908829-28908934 (+)	TGTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAA GGCGCCAGACTCAAGCTTGGCTTC CTCGTGTTGAGGATTCTGGTCTCCA ATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCA CTTCTGACA
359	Gln_CTG_chr6:28909377-28909449 (-)	GGTTCCATGGTGTAATGGTTAGCA CTCTGGACTCTGAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT T
360	Leu_AAG_chr6:28911398-28911480 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGGGGGCGTGGGTTCGAATCCC ACCGCTGCCAG
361	Met_CAT_chr6:28912351-28912424 (+)	TGCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGC GCGTCAGTCTCATAATCTGAAGGT CCTGAGTTCGAACCTCAGAGGGGG CA
362	Lys_TTT_chr6:28918805-28918878 (+)	AGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGA GCATCAGACTTTTAATCTGAGGGT CCAGGGTTCAAGTCCCTGTTCGGG CG
363	Met_CAT_chr6:28921041-28921114 (-)	GCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCG

		CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC CTGAGTTCGAACCTCAGAGGGGGC AG
364	Glu_CTC_chr6:28949975-28950047 (+)	TTCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGA TTCGGCGCTCTCACCGCCGCGGCC CGGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAA
365	Leu_TAA_chr6:144537683-144537766 (+)	CACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAG GCGTTGGACTTAAGATCCAATGGA CATATGTCCGCGTGGGTTCGAACC CCACTCCTGGTA
366	Pro_AGG_chr7:128423503-128423575 (+)	TGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGA TTCTCGCTTAGGGTGCAGAGAGGTC CCGGGTCAAATCCCGGACGAGCC C
367	Arg_CCT_chr7:139025445-139025518 (+)	AGCCCCAGTGGCCTAATGGATAAG GCATTGGCCTCCTAAGCCAGGGAT TGTGGGTTCGAGTCCCATCTGGGG TG
368	Cys_GCA_chr7:149388271-149388343 (-)	GGGGATATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTCAAATCCGGGTGCCCCC C
369	Tyr_GTA_chr8:67025601-67025694 (+)	CCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGA GCGGAGGACTGTAGCTACTTCCTC AGCAGGAGACATCCTTAGGTCGCT GGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
370	Tyr_GTA_chr8:67026222-67026311 (+)	CCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGA GCGGAGGACTGTAGGCGCGCGCCC GTGGCCATCCTTAGGTCGCTGGTTC GATTCCGGCTCGAAGGA
371	Ala_AGC_chr8:67026423-67026496 (+)	TGGGGGATTAGCTCAAATGGTAGA GCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGT AGCGGGATCGATGCCCCGCATCCTC CA

372	Ser_AGA_chr8:96281884-96281966 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTAGAAATCCATTGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCTG CCGACTACGG
373	Met_CAT_chr8:124169469-124169542 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGTAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC GTGAGTTCGATCCTCACACGGGGC AC
374	Arg_TCT_chr9:131102354-131102445 (-)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCG CATTGGACTTCTAGCTGAGCCTAGT GTGGTCATTCAAAGGTTGTGGGTT CGAGTCCCACCAGAGTCGA
375	Asn_GTT_chr10:22518437-22518511 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGA CGC
376	Ser_TGA_chr10:69524260-69524342 (+)	GGCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAG GCGTTGGACTTGAAATCCAATGGG GTCTCCCCGCGCAGGTTCGAACCC TGCTCGCTGCG
377	Val_TAC_chr11:59318101-59318174 (-)	GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCAC GTCTGCTTTACACGCAGAAGGTCC TGGGTTCGAGCCCCAGTGGAACCA T
378	Val_TAC_chr11:59318459-59318532 (-)	GGTTCCATAGTGTAGCGGTTATCA CGTCTGCTTTACACGCAGAAGGTC CTGGGTTCGAGCCCCAGTGGAACC AC
379	Arg_TCT_chr11:59318766-59318852 (+)	TGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGC GCATTGGACTTCTAGATAGTTAGA GAAATTCAAAGGTTGTGGGTTCGA GTCCCACCAGAGTCG
380	Leu_TAA_chr11:59319227-59319310 (+)	TACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAG GCGTTGGACTTAAGATCCAATGGA

		TTCATATCCGCGTGGGTTCGAACCC CACTTCTGGTA
381	Lys_TTT_chr11:59323901-59323974 (+)	GGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGA GCATCAGACTTTTAATCTGAGGGT CCGGGGTTCAAGTCCCTGTTCCGGG CG
382	Phe_GAA_chr11:59324969-59325042 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC CCTGGTTCGATCCCGGGTTTCGGCA G
383	Lys_TTT_chr11:59327807-59327880 (-)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC AGGGTTCAAGTCCCTGTTCCGGGCG G
384	Phe_GAA_chr11:59333852-59333925 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC CCTGGTTCAATCCCGGGTTTCGGCA G
385	Ser_GCT_chr11:66115590-66115672 (+)	GGACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAG GCGATGGACTGCTAATCCATTGTG CTTTGCACGCGTGGGTTCGAATCCC ATCCTCGTCG
386	Pro_TGG_chr11:75946868-75946940 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT TCTCGGTTTGGGTCCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC C
387	Ser_CGA_chr12:56584147-56584229 (+)	AGTCACGGTGGCCGAGTGGTTAAG GCGTTGGACTCGAAATCCAATGGG GTTTCCCCGCACAGGTTCGAATCCT GTTCGTGACG
388	Asp_GTC_chr12:98897280-98897352 (+)	CTCCTCGTTAGTATAGTGGTTAGTA TCCCCGCCTGTCACGCGGGAGACC GGGGTTCAATTCCCCGACGGGGAG
389	Trp_CCA_chr12:98898029-98898101 (+)	GGACCTCGTGGCGCAACGGTAGCG

		CGTCTGACTCCAGATCAGAAGGCT GCGTGTTCTGAATCACGTCGGGGTC A
390	Ala_TGC_chr12:125406300-125406372 (-))	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTTGCATGTATGAGGCCC CGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCAT
391	Phe_GAA_chr12:125412388-125412461 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC CCTGGTTCGATCCCCGGGTTTCGGCA C
392	Ala_TGC_chr12:125424511-125424583 (+)	AGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAG CGCATGCTTTGCACGTATGAGGCC CCGGGTTCATCCCCGGCATCTCC A
393	Asn_GTT_chr13:31248100-31248174 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGTTCGGCTGTAAACCGAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGGA CGG
394	Glu_TTC_chr13:45492061-45492133 (-)	TCCCACATGGTCTAGCGGTAGGA TTCCTGGTTTTACCCAGGCGGCCC GGGTTCGACTCCCGGTGTGGGAAC
395	Thr_TGT_chr14:21081948-21082021 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAG CGCTGGTCTTGTAACCCAGGGGTC GCGAGTTCAATTCTCGCTGGGGCC TG
396	Leu_TAG_chr14:21093528-21093610 (+)	TGGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAA GGCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCT CTTCGGGGGCGTGGGTTCGAATCC CACCCTGCCA
397	Thr_TGT_chr14:21099318-21099391 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAG CACTGGTCTTGTAACCCAGGGGTC GCGAGTTCAAATCTCGCTGGGGCC TC
398	Pro_TGG_chr14:21101164-21101236 (+)	TGGCTCGTTGGTCTAGTGGTATGAT

		TCTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
399	Tyr_GTA_chr14:21131350-21131444 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGATTGTACAGAC ATTTGCGGACATCCTTAGGTCGCTG GTTCGATTCCGGCTCGAAGGAA
400	Thr_TGT_chr14:21149848-21149921 (+)	AGGCCCTATAGCTCAGGGGTTAGA GCACTGGTCTTGTAACAGGGGT CGCGAGTTCAAATCTCGCTGGGGC CT
401	Tyr_GTA_chr14:21151431-21151520 (+)	TCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGA GCGGAGGACTGTAGTACTTAATGT GTGGTCATCCTTAGGTCGCTGGTTC GATTCCGGCTCGAAGGA
402	Pro_TGG_chr14:21152174-21152246 (+)	TGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGA TTCTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC
403	Lys_CTT_chr14:58706612-58706685 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGGGACTCTTAATCCCAGGGTC GTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGGC GC
404	Ile_AAT_chr14:102783428-102783502 (+)	CGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAG AGCGTGGTGCTAATAACGCCAAGG TCGCGGGTTCGATCCCCGTACGGG CCA
405	Glu_TTC_chr15:26327380-26327452 (-)	TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGA TTCCTGGTTTTTCACCCAGGCGGCCC GGGTTCGACTCCCGGTGTGGGAAT
406	Ser_GCT_chr15:40886022-40886104 (-)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT CTGCACGCGTGGGTTCGAATCCCA TCCTCGTCGA
407	His_GTG_chr15:45490803-45490875 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTA CTCTGCGTTGTGGCCGCAGCAACC

		TCGGTTCGAATCCGAGTCACGGCA T
408	His_GTG_chr15:45493348-45493420 (+)	CGCCGTGATCGTATAGTGGTTAGT ACTCTGCGTTGTGGCCGCAGCAAC CTCGGTTCGAATCCGAGTCACGGC A
409	Gln_CTG_chr15:66161399-66161471 (-)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCA CTCTGGACTCTGAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT G
410	Lys_CTT_chr15:79152903-79152976 (+)	TGCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGA GCATGGGACTCTTAATCCCAGGGT CGTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGG CG
411	Arg_TCG_chr15:89878303-89878376 (+)	GGGCCGCGTGGCCTAATGGATAAG GCGTCTGACTTCGGATCAGAAGAT TGCAGGTTCGAGTCCTGCCGCGGT CG
412	Gly_CCC_chr16:686735-686806 (-)	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCAT GCAAGATTCCCATTCTTGCGACCC GGGTTCGATTCCCGGGCGGCGCAC
413	Arg_CCG_chr16:3200674-3200747 (+)	GGGCCGCGTGGCCTAATGGATAAG GCGTCTGATTCCGGATCAGAAGAT TGAGGGTTCGAGTCCCTTCGTGGTC G
414	Arg_CCT_chr16:3202900-3202973 (+)	CGCCCCGGTGGCCTAATGGATAAG GCATTGGCCTCCTAAGCCAGGGAT TGTGGGTTCGAGTCCCACCCGGGG TA
415	Lys_CTT_chr16:3207405-3207478 (-)	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGAGACCCTTAATCTCAGGGTC GTGGGTTCGAGCCCCACGTTGGGC GT
416	Thr_CGT_chr16:14379749-14379821 (+)	AGGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGG

		CGTCGGTCTCGTAAACCGAAGATC ACGGGTTCTGAACCCCGTCCGTGCC T
417	Leu_TAG_chr16:22207031-22207113 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAG GCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCATT TCGATGGCGTGGGTTCGAATCCCA CCGCTGCCAC
418	Leu_AAG_chr16:22308460-22308542 (+)	GGGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAA GGCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCT CTTCGGGGGCGTGGGTTCGAATCC CACCGCTGCCA
419	Leu_CAG_chr16:57333862-57333945 (+)	AGTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAA GGCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCT CCCCTGGAGGCGTGGGTTCGAATC CCACTTCTGACA
420	Leu_CAG_chr16:57334391-57334474 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTC CCCTGGAGGCGTGGGTTCGAATCC CACTTCTGACAG
421	Met_CAT_chr16:87417627-87417700 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGCAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC GTGAGTTCGAGCCTCACACGGGGC AG
422	Leu_TAG_chr17:8023631-8023713 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCTCT TCGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCA CCGCTGCCAG
423	Arg_TCT_chr17:8024242-8024330 (+)	TGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGC GCATTGGACTTCTAGTGACGAATA GAGCAATTCAAAGGTTGTGGGTTC GAATCCCACCAGAGTCG
424	Gly_GCC_chr17:8029063-8029134 (+)	CGCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAA TTCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCC CGGGTTCGATTCCCGGCCAATGCA

425	Ser_CGA_chr17:8042198-8042280 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTCGAATCCTG CTCACAGCGT
426	Thr_AGT_chr17:8042769-8042843 (-)	GGCGCCGTGGCTTAGCTGGTTAAA GCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTCGAATCCCAGCGGTGC CTG
427	Trp_CCA_chr17:8089675-8089747 (+)	CGACCTCGTGGCGCAACGGTAGCG CGTCTGACTCCAGATCAGAAGGTT GCGTGTTCAAATCACGTCGGGGTC A
428	Ser_GCT_chr17:8090183-8090265 (+)	AGACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAG GCGATGGACTGCTAATCCATTGTG CTCTGCACGCGTGGGTTCGAATCC CATCCTCGTCG
429	Thr_AGT_chr17:8090477-8090551 (+)	CGGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAA AGCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGA TCCTGGGTTCGAATCCCAGCGGTG CCT
430	Trp_CCA_chr17:8124186-8124258 (-)	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGC GTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTG CGTGTTCAAATCACGTCGGGGTCA A
431	Gly_TCC_chr17:8124865-8124937 (+)	AGCGTTGGTGGTATAGTGGTAAGC ATAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGAC CCGGGTTCGATTCCCGGCCAACGC A
432	Asp_GTC_chr17:8125555-8125627 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTAT CCCCGCCTGTCACGCGGGAGACCG GGGTTCGATTCCCGACGGGGAGA
433	Pro_CGG_chr17:8126150-8126222 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT TCTCGCTTCGGGTGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCC

		T
434	Thr_AGT_chr17:8129552-8129626 (-)	GGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAA GCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTCGAATCCCAGCGGTGC CTT
435	Ser_AGA_chr17:8129927-8130009 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTAGAAATCCATTGGGG TCTCCCCGCGCAGGTTTCAATCCTG CCGACTACGT
436	Trp_CCA_chr17:19411493-19411565 (+)	TGACCTCGTGGCGCAATGGTAGCG CGTCTGACTCCAGATCAGAAGGTT GCGTGTTCAAGTCACGTCGGGGTC A
437	Thr_CGT_chr17:29877092-29877164 (+)	AGGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGG CGTCGGTCTCGTAAACCGAAGATC GCGGGTTTCAACCCCGTCCGTGCC T
438	Cys_GCA_chr17:37023897-37023969 (+)	AGGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAG CATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCC T
439	Cys_GCA_chr17:37025544-37025616 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCTC
440	Cys_GCA_chr17:37309986-37310058 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT C
441	Gln_TTG_chr17:47269889-47269961 (+)	AGGTCCCATGGTGTAATGGTTAGC ACTCTGGACTTTGAATCCAGCGAT CCGAGTTCAAATCTCGGTGGGACC T
442	Arg_CCG_chr17:66016012-66016085 (-)	GACCCAGTGGCCTAATGGATAAGG CATCAGCCTCCGGAGCTGGGGATT

		GTGGGTTCGAGTCCCATCTGGGTC GC
443	Arg_CCT_chr17:73030000-73030073 (+)	AGCCCCAGTGGCCTAATGGATAAG GCACTGGCCTCCTAAGCCAGGGAT TGTGGGTTCGAGTCCCACCTGGGG TA
444	Arg_CCT_chr17:73030525-73030598 (-)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGG CACTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT GTGGGTTCGAGTCCCACCTGGGGT GT
445	Arg_TCG_chr17:73031207-73031280 (+)	AGACCGCGTGGCCTAATGGATAAG GCGTCTGACTTCGGATCAGAAGAT TGAGGGTTCGAGTCCCTTCGTGGTC G
446	Asn_GTT_chr19:1383561-1383635 (+)	CGTCTCTGTGGCGCAATCGGTAG CGCGTTCGGCTGTTAACCGAAAGG TTGGTGGTTCGAGCCCACCCAGGG ACG
447	Gly_TCC_chr19:4724081-4724153 (+)	GGCGTTGGTGGTATAGTGGTTAGC ATAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGAC CCGGGTTCGATTCCCGGCCAACGC A
448	Val_CAC_chr19:4724646-4724719 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGCGGTATCAC ATTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGATCCCGGGCGGAAACA G
449	Thr_AGT_chr19:33667962-33668036 (+)	TGGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAA AGCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGA TCCTGGGTTCGAATCCCAGCGGTG CCT
450	Ile_TAT_chr19:39902807-39902900 (-)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTAGC GCGCGGTACTTATATGACAGTGCG AGCGGAGCAATGCCGAGGTTGTGA GTTCGATCCTCACCTGGAGCAC

451	Gly_GCC_chr21:18827106-18827177 (-)	GCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAAT TCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCC GGGTTCGATTCCCGGCCCATGCAG
-----	-------------------------------------	--

Структурные единицы, связывающие асиалогликопротеиновый рецептор

В настоящем изобретении описана TREM, содержащая структурную единицу, связывающую асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR). ASGPR представляет собой лектин С-типа, экспрессируемый преимущественно на обращенной к синусу поверхности гепатоцитов, и который содержит большую (48 кДа, ASGPR-1) и малую (40 кДа, ASGPR-2) субъединицы. ASGPR вовлечен в связывание, интернализацию и последующий клиренс из кровотока гликопротеинов, содержащих остатки N-концевой галактозы (Gal) или N-концевого N-ацетилгалактозамина (GalNAc), таких как антитела. Также было показано, что ASGPR вовлечены в клиренс липопротеинов низкой плотности, фибронектина и определенных иммунных клеток, и они могут быть использованы определенными вирусами для проникновения в гепатоциты (см., например, Yang J., et al (2006) *J Viral Hepat* 13:158-165 и Guy, CS et al (2011) *Nat Rev Immunol* 8:874-887).

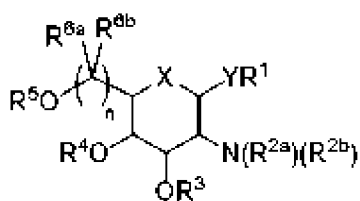
ASGPR-связывающая структурная единица, описанная в данном документе, может относиться к структуре, содержащей: (i) ASGPR-углевод и (ii) ASGPR-линкер (например, линкер, соединяющий углевод с TREM). Используемый в данном документе термин "углевод" относится к соединению, содержащему одну или несколько моносахаридных структурных единиц, содержащих по меньшей мере 3 атома углерода (например, организованных в линейную, разветвленную или циклическую структуру) и атом кислорода, азота или серы, или фрагмент или вариант моносахаридной структурной единицы, содержащей по меньшей мере 3 атома углерода (например, организованных в линейную, разветвленную или циклическую структуру) и атом кислорода, азота или серы. Каждая моносахаридная структурная единица или ее фрагмент или вариант могут представлять собой тетроз, пентозу, гексозу или гептозу. Каждая моносахаридная структурная единица или ее фрагмент или вариант могут существовать в виде альдозы, кетозы, сахарного спирта и, если это применимо, в L- или D-форме. Иллюстративные моносахаридные структурные единицы могут представлять собой аминсахара, N-ацетиламинсахара, иминосакхара, дезоксисахара или сахарные кислоты. Углеводы могут предусматривать отдельные моносахаридные структурные единицы или могут дополнительно предусматривать дисахарид, олигосахарид (например, трисахарид, тетрасахарид, пентасахарид, гексасахарид, гептасахарид, октасахарид), полисахарид или их комбинации. Иллюстративные углеводы включают рибозу, арабинозу, ликсозу, ксилозу, дезоксирибозу, рибулозу, ксилулозу, глюкозу, галактозу, маннозу, гулозу, идозу, талозу, аллозу, альтрозу, псикозу, фруктозу, сорбозу, тагатозу, рамнозу, пневмозу, хиновозу, фукозу, маннугептулозу, седогептулозу, галактозамин, маннозамин, глюкозамин, N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин, N-ацетилманнозамин, глюкуроновую кислоту, галактуроновую кислоту, маннуоновую кислоту, гулуоновую кислоту, идурооновую

кислоту, тагатуриновую кислоту, фрукуроновую кислоту, галактозаминуриновую кислоту, маннозаминуриновую кислоту, глюкозаминуриновую кислоту, N-ацетилглюкозаминуриновую кислоту, N-ацетилгалактозаминуриновую кислоту, N-ацетилманнозаминуриновую кислоту, мальтозу, лактозу, сахарозу, трегалозу, гентиобиозу, целлобиозу, хитобиозу, койбиозу, нигерозу, софорозу, трегалулозу, изомальтозу, ксилобиозу, крахмал, целлюлозу, хитин и декстран.

Углевод может предусматривать одну или несколько моносакхаридных структурных единиц, соединенных с помощью гликозидной связи. В некоторых вариантах осуществления гликозидная связь предусматривает 1->2 гликозидную связь, 1->3 гликозидную связь, 1->4 гликозидную связь или 1->6 гликозидную связь. В некоторых вариантах осуществления каждая из гликозидных связей может находиться в альфа- или бета-конфигурации. В варианте осуществления одна или несколько моносакхаридных структурных единиц соединены непосредственно с помощью гликозидной связи или разделены линкером.

В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит структурную единицу на основе галактозы (Gal), галактозамина (GalNH₂) или N-ацетилгалактозамина (GalNAc), например, Gal, GalNH₂ или GalNAc, или их аналога. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит структурную единицу на основе GalNAc (например, GalNAc). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит несколько структурных единиц на основе GalNAc (например, GalNAc), например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более структурных единиц на основе GalNAc (например, GalNAc). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит от 2 до 20 структурных единиц на основе GalNAc (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 структурных единиц на основе GalNAc). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит от 2 до 10 структурных единиц на основе GalNAc (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 структурных единиц на основе GalNAc). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит от 2 до 5 структурных единиц на основе GalNAc (например, 2, 3, 4 или 5 структурных единиц на основе GalNAc). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит 2 структурные единицы на основе GalNAc. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит 3 структурные единицы на основе GalNAc. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит 4 структурные единицы на основе GalNAc. В варианте осуществления ASGPR-связывающие структурные единицы содержат 5 структурных единиц на основе GalNAc.

В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе GalNAc содержит структуру формулы (I):

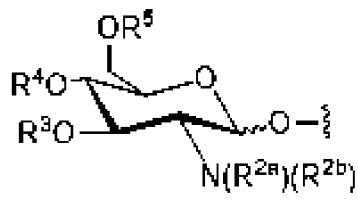


(I), или ее соль, где каждый из X и Y независимо представляет собой O, N(R⁷) или S; каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклил, C(O)-алкил, C(O)-алкенил, C(O)-алкинил, C(O)-гетероалкил, C(O)-галогеналкил, C(O)-арил, C(O)-гетероарил, C(O)-циклоалкил или C(O)-гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁸; или R³ и R⁴, взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены с образованием гетероциклильного кольца, необязательно замещены одним или несколькими R⁸; R^{2a} представляет собой водород или алкил; R^{2b} представляет собой -C(O)алкил (например, C(O)CH₃); каждый из R^{6a} и R^{6b} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, нитро, -OR^A, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁹; R⁷ представляет собой водород, алкил или C(O)-алкил; каждый из R⁸ и R⁹ независимо представляет собой водород, галоген, циано, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил; R^A представляет собой водород или алкил, алкенил, алкинил, и n представляет собой целое число от 0 до 6, где структура формулы (I) может быть присоединена к линкеру или нуклеиновому основанию в пределах ASt TREM.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород или алкил (например, CH₃). В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой C(O)CH₃. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{6a} и R^{6b} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления n составляет 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления n составляет 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления n составляет 1. В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе GalNAc присоединена к линкеру или TREM в R^{2a}. В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе GalNAc присоединена к линкеру или TREM в R^{2b}. В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе GalNAc присоединена к линкеру или TREM в R³. В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе GalNAc присоединена к линкеру или TREM в R⁴. В некоторых вариантах осуществления структурная единица на

основе GalNAc присоединена к линкеру или TREM в R⁵. В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе GalNAc присоединена к линкеру или TREM в R^{6a} или R^{6b}. В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе GalNAc присоединена к линкеру или TREM в нескольких положениях, например, по меньшей мере двух из R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R^{6a} и R^{6b}.

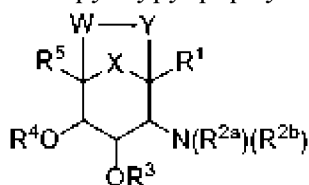
В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе GalNAc содержит структуру формулы (I-a):



(I-a), или ее соль, где R^{2a} представляет собой водород или алкил; R^{2b} представляет собой -C(O)алкил (например, C(O)CH₃); каждый из R³, R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклил, C(O)-алкил, C(O)-алкенил, C(O)-алкинил, C(O)-гетероалкил, C(O)-галогеналкил, C(O)-арил, C(O)-гетероарил, C(O)-циклоалкил или C(O)-гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁸; или R³ и R⁴, взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещены одним или несколькими R⁸; и R⁸ представляет собой водород, галоген, циано, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, или гетероциклил, где " ~ " представляет собой связь в любой конфигурации, и " ⋈ " представляет точку присоединения к TREM, например, линкер, нуклеиновое основание, межнуклеотидную связь или конец в пределах последовательности TREM.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R³, R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород или алкил (например, CH₃). В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой C(O)CH₃.

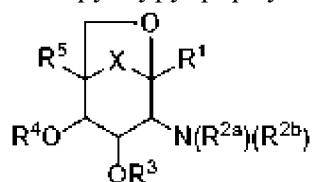
В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе GalNAc содержит структуру формулы (II):



(II), или ее соль, где X представляет собой O, N(R⁷) или S; каждый из W или Y независимо представляет собой O или C(R^{10a})(R^{10b}), где один из W и Y представляет собой O; каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород,

алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклил, C(O)-алкил, C(O)-алкенил, C(O)-алкинил, C(O)-гетероалкил, C(O)-галогеналкил, C(O)-арил, C(O)-гетероарил, C(O)-циклоалкил или C(O)-гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁸; или R³ и R⁴, взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены с образованием гетероциклильного кольца, необязательно замещены одним или несколькими R⁸; R^{2a} представляет собой водород или алкил; R^{2b} представляет собой -C(O)алкил (например, C(O)CH₃); каждый из R^{6a} и R^{6b} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, нитро, -OR^A, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁹; R⁷ представляет собой водород, алкил или C(O)-алкил; каждый из R⁸ и R⁹ независимо представляет собой водород, галоген, циано, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил; каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо представляет собой водород, гетероалкил, галогеналкил или галоген; и R^A представляет собой водород или алкил, алкенил, алкинил, где структура формулы (I) может быть присоединена к TREM, например, линкеру, нуклеиновому основанию, межнуклеотидной связи или концу в пределах последовательности TREM.

В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе GalNAc содержит структуру формулы (II-a):

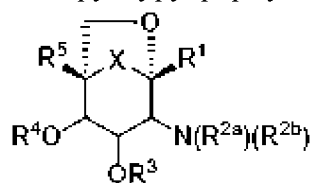


(II-a), или ее соль, где X представляет собой O, N(R⁷) или S;

каждый из R¹, R³, R⁴, и R⁵ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклил, C(O)-алкил, C(O)-алкенил, C(O)-алкинил, C(O)-гетероалкил, C(O)-галогеналкил, C(O)-арил, C(O)-гетероарил, C(O)-циклоалкил или C(O)-гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁸; или R³ и R⁴, взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены с образованием гетероциклильного кольца, необязательно замещены одним или несколькими R⁸; R^{2a} представляет собой водород или алкил; R^{2b} представляет собой -C(O)алкил (например, C(O)CH₃); каждый из R^{6a} и R^{6b} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, нитро,

-OR^A, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁹; R⁷ представляет собой водород, алкил или C(O)-алкил; каждый из R⁸ и R⁹ независимо представляет собой водород, галоген, циано, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил; и R^A представляет собой водород или алкил, алкенил, алкинил, где структура формулы (I) может быть присоединена к TREM, например, линкеру, нуклеиновому основанию, межнуклеотидной связи или концу в пределах последовательности TREM.

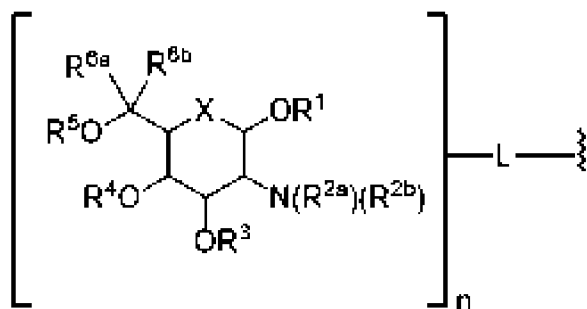
В некоторых вариантах осуществления структурная единица на основе GalNAc содержит структуру формулы (II-b):



(II-b), или ее соль, где X представляет собой O, N(R⁷) или S;

каждый из R¹, R³, R⁴, и R⁵ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклил, C(O)-алкил, C(O)-алкенил, C(O)-алкинил, C(O)-гетероалкил, C(O)-галогеналкил, C(O)-арил, C(O)-гетероарил, C(O)-циклоалкил или C(O)-гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁸; или R³ и R⁴, взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещены одним или несколькими R⁸; R^{2a} представляет собой водород или алкил; R^{2b} представляет собой -C(O)алкил (например, C(O)CH₃); каждый из R^{6a} и R^{6b} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, нитро, -OR^A, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁹; R⁷ представляет собой водород, алкил или C(O)-алкил; каждый из R⁸ и R⁹ независимо представляет собой водород, галоген, циано, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил; и R^A представляет собой водород или алкил, алкенил, алкинил, где структура формулы (I) может быть присоединена к TREM, например, линкеру, нуклеиновому основанию, межнуклеотидной связи или концу в пределах последовательности TREM.

В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит структуру формулы (III):



(III), или ее соль, где каждый из R^1 , R^{2a} ,

R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^{6a} и R^{6b} и их подпеременные являются такими, как определено для формулы

(I), L представляет собой линкер, и n представляет собой целое число от 1 до 100, где " $\sim$ " представляет точку присоединения к точке разветвления, дополнительному линкеру или TREM, например, линкеру, нуклеиновому основанию, межнуклеотидной связи или концу в пределах последовательности TREM.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^5 независимо представляет собой водород или алкил (например, CH_3). В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{6a} и R^{6b} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления n представляет собой целое число от 1 до 50. В некоторых вариантах осуществления n представляет собой целое число от 1 до 25. В некоторых вариантах осуществления n представляет собой целое число от 1 до 10. В некоторых вариантах осуществления n представляет собой целое число от 1 до 5. В некоторых вариантах осуществления n составляет 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах осуществления n составляет 1.

В варианте осуществления L содержит алкиленовую, алкениленовую, алкиниленовую, гетероалкиленовую или галогеналкиленовую группу. В варианте осуществления L содержит сложноэфирную, амидную, дисульфидную, эфирную, карбонатную, арильную, гетероарильную, циклоалкильную или гетероциклическую группу. В варианте осуществления L является расщепляемым или нерасщепляемым.

Используемый в данном документе термин "линкер" относится к органической структурной единице, которая соединяет две или более частей соединения, например, посредством ковалентной связи. Линкер может быть линейным или разветвленным. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит гетероатом, такой как атом азота, серы, кислорода, фосфора, кремния или бора. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит циклическую группу (например, арильную, гетероарильную, циклоалкильную или гетероциклическую группу). В некоторых вариантах осуществления линкер содержит функциональную группу, такую как амидная, кетонная, сложноэфирная, эфирная, сложнотиоэфирная, тиоэфирная, тиольная, гидроксильная, аминная, циано, нитро, азидная, триазольная, пирролиновая, п-нитрофенильная, алкеновая или алкиновая группа. Любой атом в пределах линкер может быть замещенным или незамещенным. В некоторых

вариантах осуществления линкер содержит арилалкильную, арилалкенильную, арилалкинильную, гетероарилалкильную, гетероарилалкенильную, гетероарилалкинильную, гетероциклиалкильную, гетероциклиалкенильную, гетероциклиалкинильную, арильную, гетероарильную, гетероциклильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, алкиларилалкильную, алкиларилалкенильную, алкиларилалкинильную, алкениларилалкильную, алкениларилалкенильную, алкениларилалкинильную, алкиниларилалкильную, алкиниларилалкенильную, алкиниларилалкинильную, алкилгетероарилалкильную, алкилгетероарилалкенильную, алкилгетероарилалкинильную, алкенилгетероарилалкильную, алкенилгетероарилалкенильную, алкенилгетероарилалкинильную, алкинилгетероарилалкильную, алкинилгетероарилалкенильную, алкинилгетероарилалкинильную, алкилгетероциклиалкильную, алкилгетероциклиалкенильную, алкилгетероциклиалкинильную, алкенилгетероциклиалкильную, алкенилгетероциклиалкенильную, алкенилгетероциклиалкинильную, алкинилгетероциклиалкильную, алкинилгетероциклиалкенильную, алкинилгетероциклиалкинильную, алкиларильную, алкениларильную, алкиниларильную, алкилгетероарильную, алкенилгетероарильную или алкинилгерероарильную группу. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит полиэтиленгликолевую группу (например, PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG10, PEG12, PEG14, PEG16, PEG18, PEG20, PEG24, PEG28, PEG32, PEG100, PEG200, PEG250, PEG500, PEG600, PEG700, PEG750, PEG800, PEG900, PEG1000, PEG2000 или PEG3000). В некоторых вариантах осуществления L содержит группу PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5 или PEG6. В некоторых вариантах осуществления L содержит несколько групп PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5 или PEG6 (например, 2, 3, 4 или 5 групп PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5 или PEG6). В некоторых вариантах осуществления L содержит группу PEG2. В некоторых вариантах осуществления L содержит несколько групп PEG2. В некоторых вариантах осуществления L содержит группу PEG3. В некоторых вариантах осуществления L содержит несколько групп PEG3. В некоторых вариантах осуществления L содержит группу PEG4. В некоторых вариантах осуществления, L содержит несколько групп PEG4.

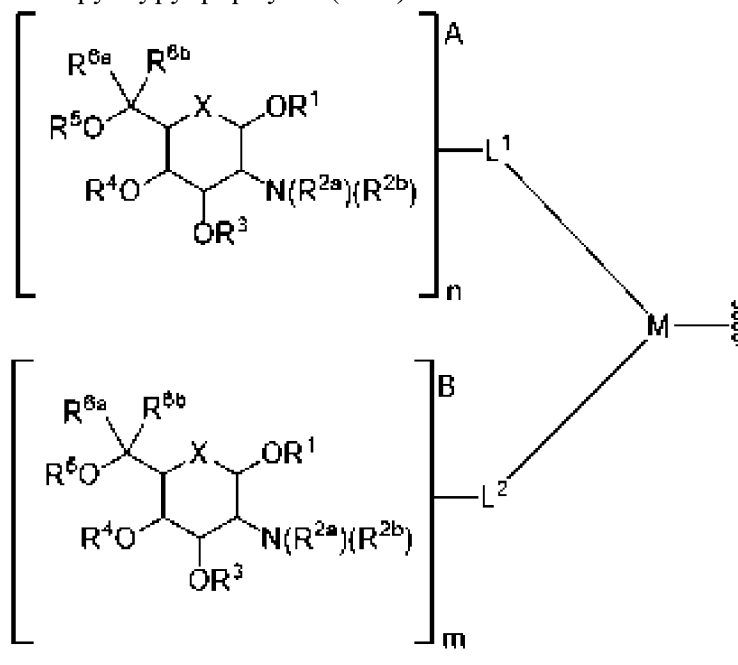
В некоторых вариантах осуществления линкер содержит от 1 до 1000 атомов (например, от 1 до 750 атомов, от 1 до 500 атомов, от 1 до 250 атомов, от 1 до 100 атомов, от 1 до 75 атомов, от 1 до 50 атомов, от 1 до 25 атомов и от 1 до 10 атомов). В некоторых вариантах осуществления линкер содержит от 1 до 100 атомов. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит от 1 до 50 атомов. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит от 1 до 25 атомов.

В некоторых вариантах осуществления линкер является линейным и содержит от 1 до 1000 атомов (например, от 1 до 750 атомов, от 1 до 500 атомов, от 1 до 250 атомов, от 1 до 100 атомов, от 1 до 75 атомов, от 1 до 50 атомов, от 1 до 25 атомов и от 1 до 10 атомов). В некоторых вариантах осуществления линкер является линейным и содержит от 1 до 100

атомов. В некоторых вариантах осуществления линкер является линейным и содержит от 1 до 50 атомов. В некоторых вариантах осуществления линкер является линейным и содержит от 1 до 25 атомов.

В некоторых вариантах осуществления линкер является разветвленным, и каждое ответвление содержит от 1 до 1000 атомов (например, от 1 до 750 атомов, от 1 до 500 атомов, от 1 до 250 атомов, от 1 до 100 атомов, от 1 до 75 атомов, от 1 до 50 атомов, от 1 до 25 атомов и от 1 до 10 атомов). В некоторых вариантах осуществления линкер является разветвленным, и каждое ответвление содержит от 1 до 100 атомов. В некоторых вариантах осуществления линкер является разветвленным, и каждое ответвление содержит от 1 до 50 атомов. В некоторых вариантах осуществления линкер является разветвленным, и каждое ответвление содержит от 1 до 25 атомов.

В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит структуру формулы (III-a):



(III-a), или ее соль, где

каждый из R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R^{6a} и R^{6b} и их подпеременные являются такими, как определено для формулы (I), каждый из L¹ и L² независимо представляет собой линкер, каждый из m и n независимо представляет собой целое число от 1 до 100, и M представляет собой линкер, где " ξ " представляет точку присоединения к точке разветвления, дополнительному линкеру или TREM, например, линкеру, нуклеиновому основанию, межнуклеотидной связи или концу в пределах последовательности TREM.

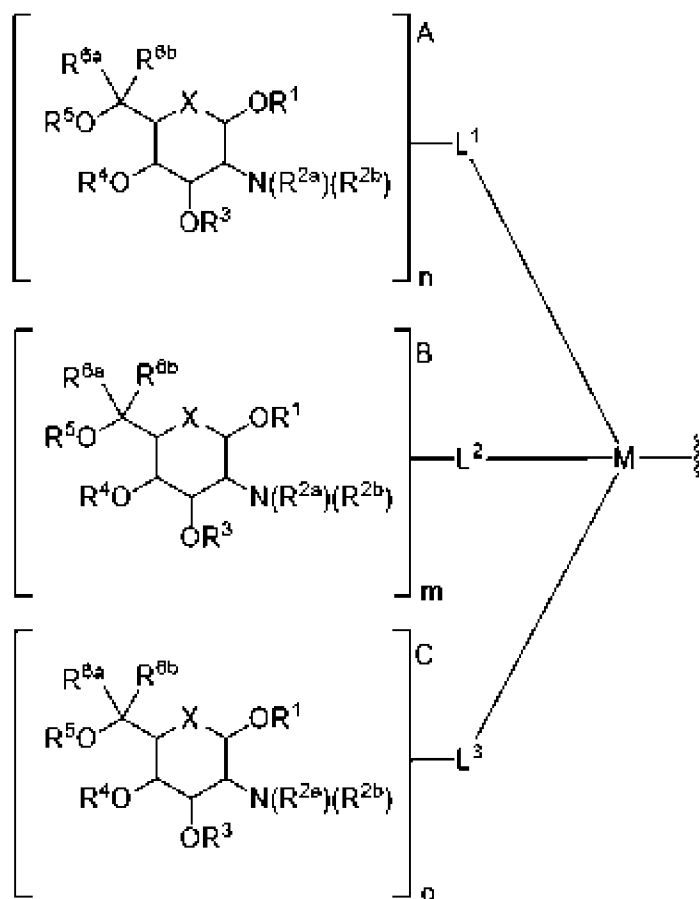
В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O (например, X в каждом из A и B представляет собой O). В некоторых вариантах осуществления каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород или алкил (например, CH₃) (например, R¹, R³, R⁴, и R⁵ в каждом из A и B независимо представляют собой водород или алкил). В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой водород (например, R^{2a} в каждом из A и B представляет собой водород). В некоторых вариантах осуществления

R^{2b} представляет собой $C(O)CH_3$ (например, R^{2b} в каждом из А и В представляет собой $C(O)CH_3$). В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{6a} и R^{6b} представляет собой водород (например, R^{6a} и R^{6b} в каждом из А и В представляют собой водород). В некоторых вариантах осуществления каждый из m и n независимо представляет собой целое число от 1 до 50. В некоторых вариантах осуществления каждый из m и n независимо представляет собой целое число от 1 до 25. В некоторых вариантах осуществления каждый из m и n независимо представляет собой целое число от 1 до 10. В некоторых вариантах осуществления каждый из m и n независимо представляет собой целое число от 1 до 5. В некоторых вариантах осуществления каждый из m и n независимо составляет 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах осуществления каждый из m и n независимо составляет 1.

В варианте осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо содержит алкиленовую, алкениленовую, алкиниленовую, гетероалкиленовую или галогеналкиленовую группу. В варианте осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо содержит сложноэфирную, амидную, дисульфидную, эфирную, карбонатную, арильную, гетероарильную, циклоалкильную или гетероциклическую группу. В варианте осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо является расщепляемым или нерасщепляемым. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо содержит полиэтиленгликолевую группу (например, PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG10, PEG12, PEG14, PEG16, PEG18, PEG20, PEG24, PEG28, PEG32, PEG100, PEG200, PEG250, PEG500, PEG600, PEG700, PEG750, PEG800, PEG900, PEG1000, PEG2000 или PEG3000). В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо содержит группу PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5 или PEG6. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо содержит несколько групп PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5 или PEG6 (например, 2, 3, 4 или 5 групп PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5 или PEG6). В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо содержит группу PEG2. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо содержит несколько групп PEG2. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо содержит группу PEG3. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо содержит несколько групп PEG3. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо содержит группу PEG4. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо содержит несколько групп PEG4.

В некоторых вариантах осуществления М содержит алкиленовую, алкениленовую, алкиниленовую, гетероалкиленовую или галогеналкиленовую группу. В варианте осуществления М содержит сложноэфирную, амидную, дисульфидную, эфирную, карбонатную, арильную, гетероарильную, циклоалкильную или гетероциклическую группу. В варианте осуществления М является расщепляемым или нерасщепляемым.

В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит структуру формулы (III-b):



(III-b), или ее соль, где каждый

из R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^{6a} и R^{6b} и их подпеременные являются такими, как определено для формулы (I), каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо представляет собой линкер, каждый из m , n и o независимо представляет собой целое число от 1 до 100, и M представляет собой линкер, где "⋈" представляет точку присоединения к точке разветвления, дополнительному линкеру или TREM, например, линкеру, нуклеиновому основанию, межнуклеотидной связи или концу в пределах последовательности TREM.

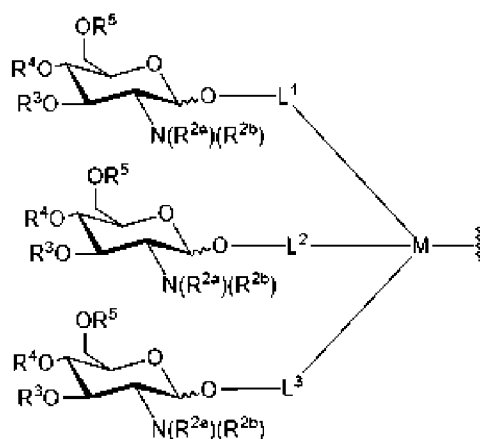
В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O (например, X в каждом из A, B и C представляет собой O). В некоторых вариантах осуществления каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^5 независимо представляет собой водород или алкил (например, CH_3) (например, R^1 , R^3 , R^4 и R^5 в каждом из A, B и C независимо представляют собой водород или алкил). В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой водород (например, R^{2a} в каждом из A, B и C представляет собой водород). В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой $C(O)CH_3$ (например, R^{2b} в каждом из A, B и C представляет собой $C(O)CH_3$). В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{6a} и R^{6b} представляет собой водород (например, R^{6a} и R^{6b} в каждом из A, B и C представляют собой водород). В некоторых вариантах осуществления каждый из m , n и o независимо представляет собой целое число от 1 до 50. В некоторых вариантах осуществления каждый из m , n и o независимо представляет собой целое число от 1 до 25. В некоторых вариантах осуществления каждый из m , n и o независимо представляет собой целое число от 1 до 10.

В некоторых вариантах осуществления каждый из m , n и o независимо представляет собой целое число от 1 до 5. В некоторых вариантах осуществления каждый из m , n и o независимо составляет 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах осуществления каждый из m , n и o независимо составляет 1.

В варианте осуществления каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо содержит алкиленовую, алкениленовую, алкиниленовую, гетероалкиленовую или галогеналкиленовую группу. В варианте осуществления каждый из L^1 , L^2 , и L^3 независимо содержит сложноэфирную, амидную, дисульфидную, эфирную, карбонатную, арильную, гетероарильную, циклоалкильную или гетероциклическую группу. В варианте осуществления каждый из L^1 , L^2 , и L^3 независимо является расщепляемым или нерасщепляемым. В варианте осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо является расщепляемым или нерасщепляемым. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо содержит полиэтиленгликолевую группу (например, PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG10, PEG12, PEG14, PEG16, PEG18, PEG20, PEG24, PEG28, PEG32, PEG100, PEG200, PEG250, PEG500, PEG600, PEG700, PEG750, PEG800, PEG900, PEG1000, PEG2000 или PEG3000). В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо содержит группу PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5 или PEG6. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо содержит несколько групп PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5 или PEG6 (например, 2, 3, 4 или 5 групп PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5 или PEG6). В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо содержит группу PEG2. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо содержит несколько групп PEG2. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо содержит группу PEG3. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо содержит несколько групп PEG3. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо содержит группу PEG4. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо содержит несколько групп PEG4.

В некоторых вариантах осуществления M содержит алкиленовую, алкениленовую, алкиниленовую, гетероалкиленовую или галогеналкиленовую группу. В варианте осуществления M содержит сложноэфирную, амидную, дисульфидную, эфирную, карбонатную, арильную, гетероарильную, циклоалкильную или гетероциклическую группу. В варианте осуществления M является расщепляемым или нерасщепляемым.

В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит структуру формулы (III-с):



(III-с), или ее соль, где каждый из R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴,

R⁵ и их подпеременные являются такими, как определено для формулы (I), каждый из L¹, L² и L³ независимо представляет собой линкер, и M представляет собой линкер, где " ξ " представляет точку присоединения к точке разветвления, дополнительному линкеру или TREM, например, линкеру, нуклеиновому основанию, межнуклеотидной связи или концу в пределах последовательности TREM.

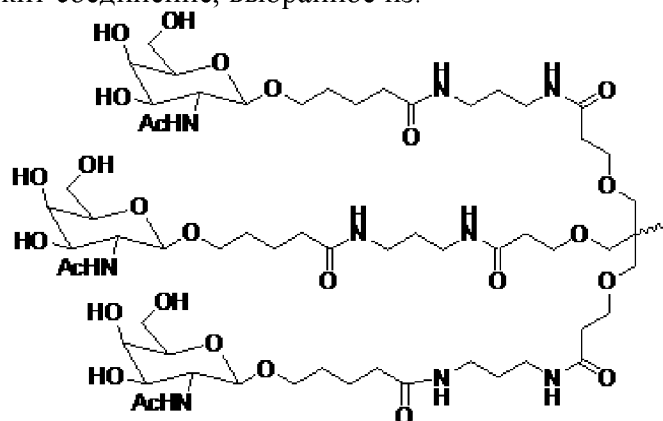
В некоторых вариантах осуществления каждый из R³, R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород или алкил (например, CH₃). В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой C(O)CH₃.

В варианте осуществления каждый из L¹, L² и L³ независимо содержит алкиленовую, алкениленовую, алкиниленовую, гетероалкиленовую или галогеналкиленовую группу. В варианте осуществления каждый из L¹, L², и L³ независимо содержит сложноэфирную, амидную, дисульфидную, эфирную, карбонатную, арильную, гетероарильную, циклоалкильную или гетероциклическую группу. В варианте осуществления каждый из L¹, L², и L³ независимо является расщепляемым или нерасщепляемым. В варианте осуществления каждый из L¹ и L² независимо является расщепляемым или нерасщепляемым. В некоторых вариантах осуществления каждый из L¹, L² и L³ независимо содержит полиэтиленгликолевую группу (например, PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG10, PEG12, PEG14, PEG16, PEG18, PEG20, PEG24, PEG28, PEG32, PEG100, PEG200, PEG250, PEG500, PEG600, PEG700, PEG750, PEG800, PEG900, PEG1000, PEG2000 или PEG3000). В некоторых вариантах осуществления каждый из L¹, L² и L³ независимо содержит группу PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5 или PEG6. В некоторых вариантах осуществления каждый из L¹, L² и L³ независимо содержит несколько групп PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5 или PEG6 (например, 2, 3, 4 или 5 групп PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5 или PEG6). В некоторых вариантах осуществления каждый из L¹, L² и L³ независимо содержит группу PEG2. В некоторых вариантах осуществления каждый из L¹, L² и L³ независимо содержит несколько групп PEG2. В некоторых вариантах осуществления каждый из L¹, L² и L³ независимо содержит группу PEG3. В некоторых вариантах осуществления каждый из L¹, L² и L³ независимо содержит несколько групп

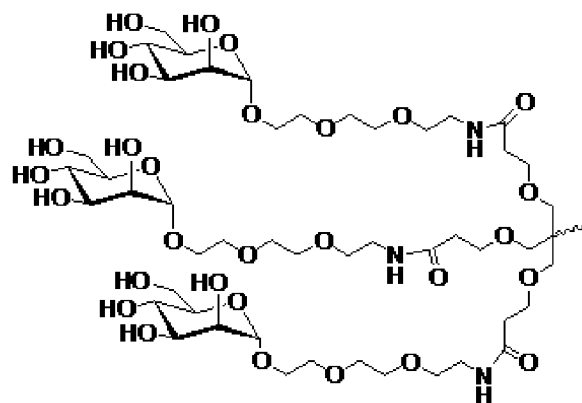
PEG3. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо содержит группу PEG4. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо содержит несколько групп PEG4.

В некоторых вариантах осуществления М содержит алкиленовую, алкениленовую, алкиниленовую, гетероалкиленовую или галогеналкиленовую группу. В варианте осуществления М содержит сложноэфирную, амидную, дисульфидную, эфирную, карбонатную, арильную, гетероарильную, циклоалкильную или гетероциклическую группу. В варианте осуществления М является расщепляемым или нерасщепляемым.

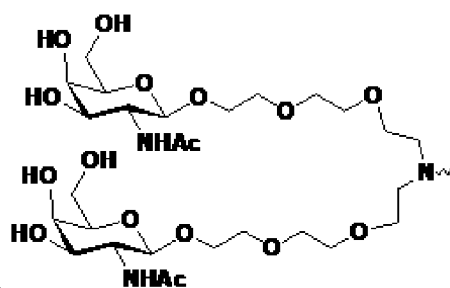
В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит соединение, выбранное из:



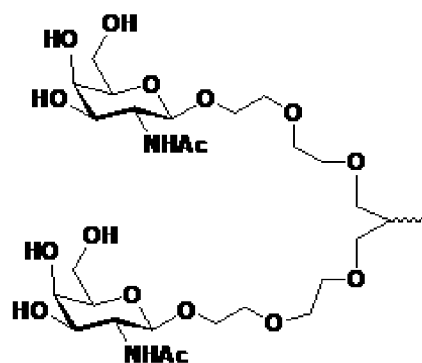
(X-i),



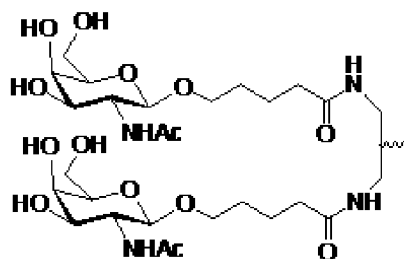
(X-ii),



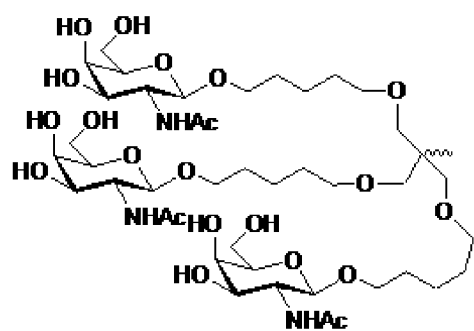
(X-iii),



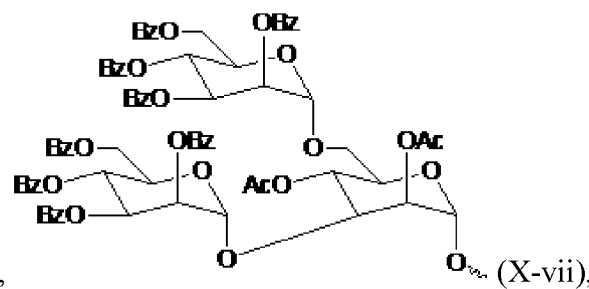
(X-iv),



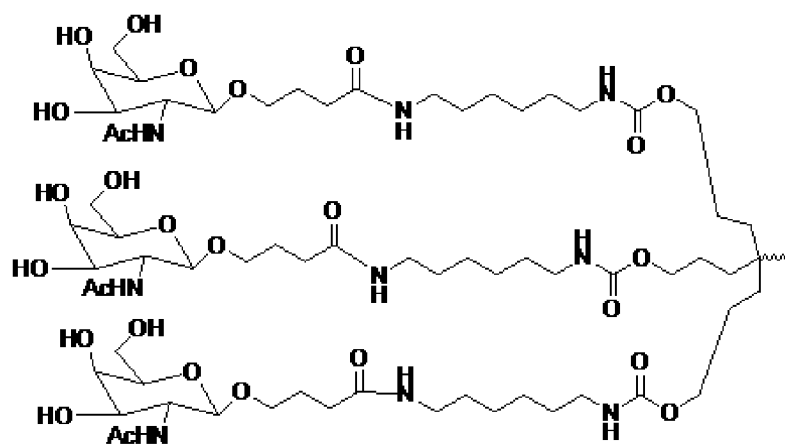
(X-v),



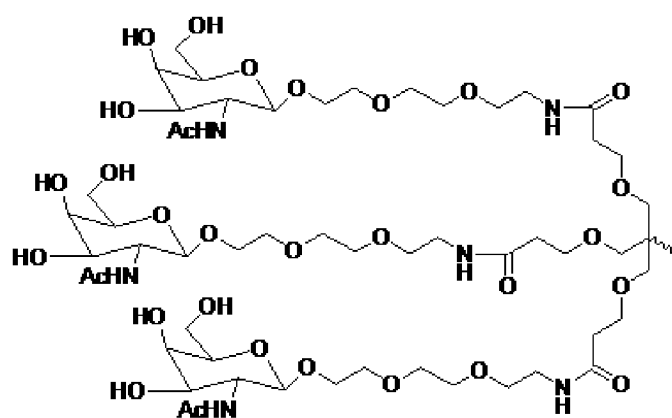
(X-vi),



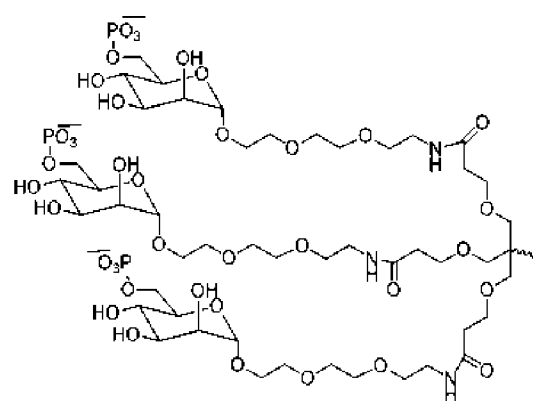
(X-vii),



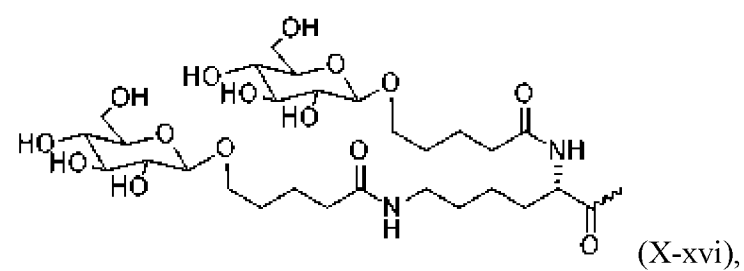
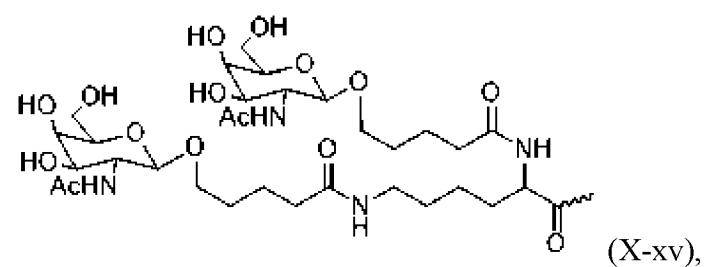
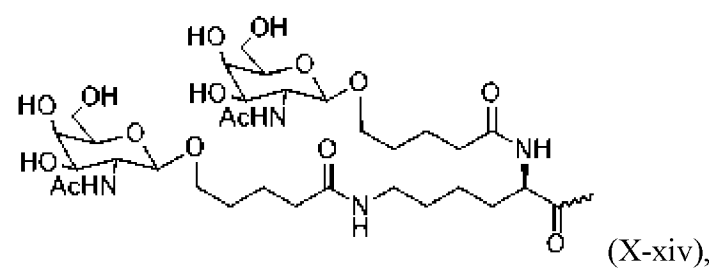
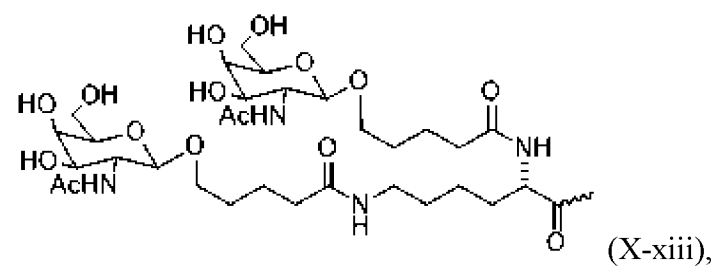
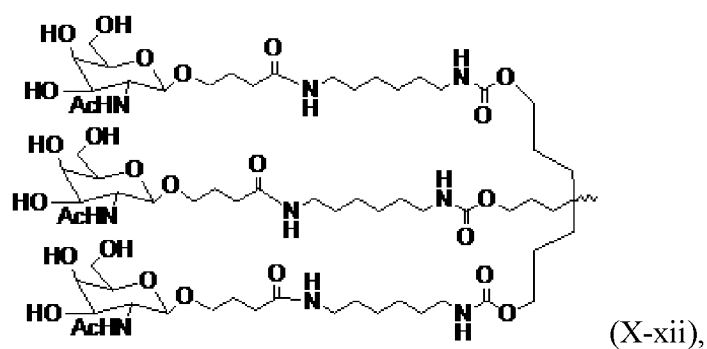
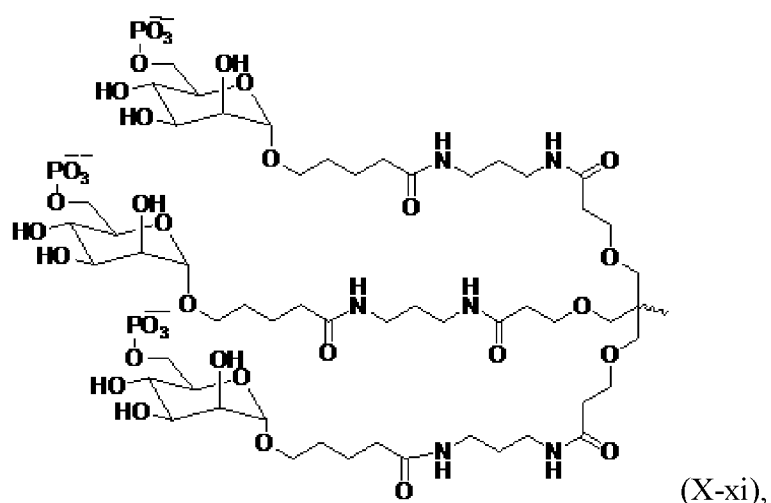
(X-viii),

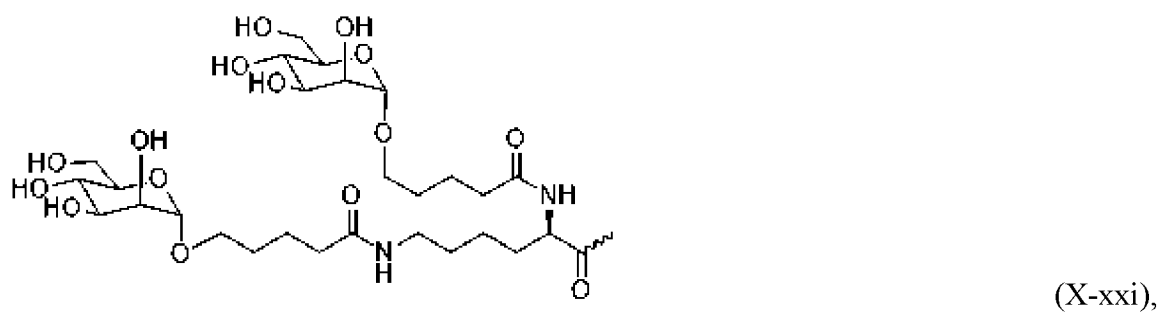
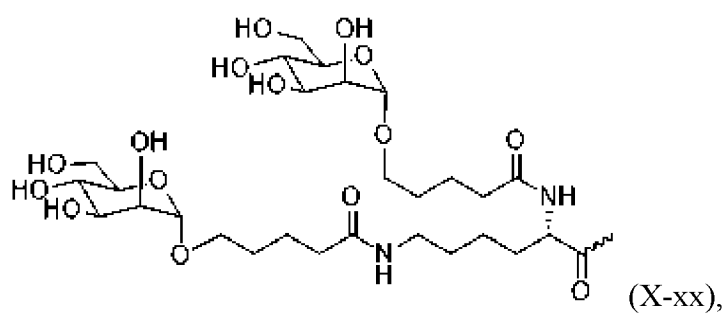
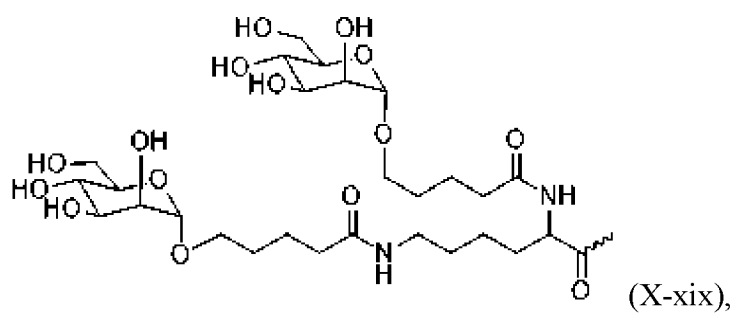
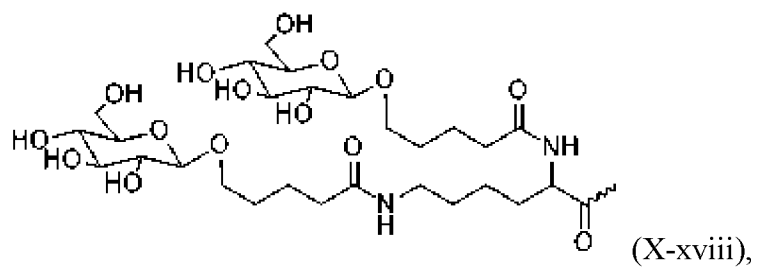
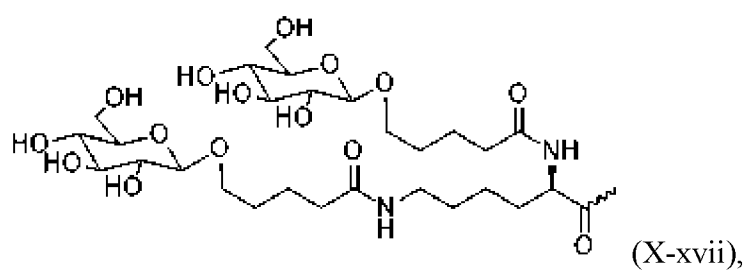


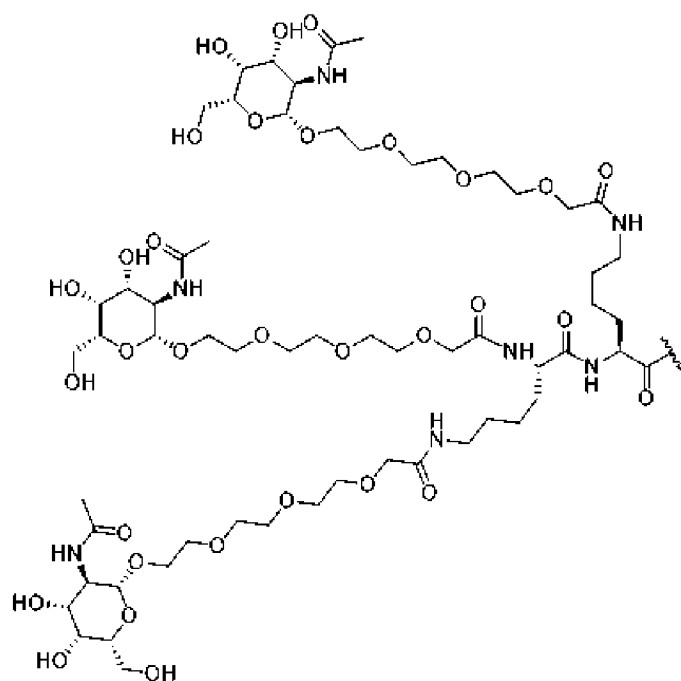
(X-ix),



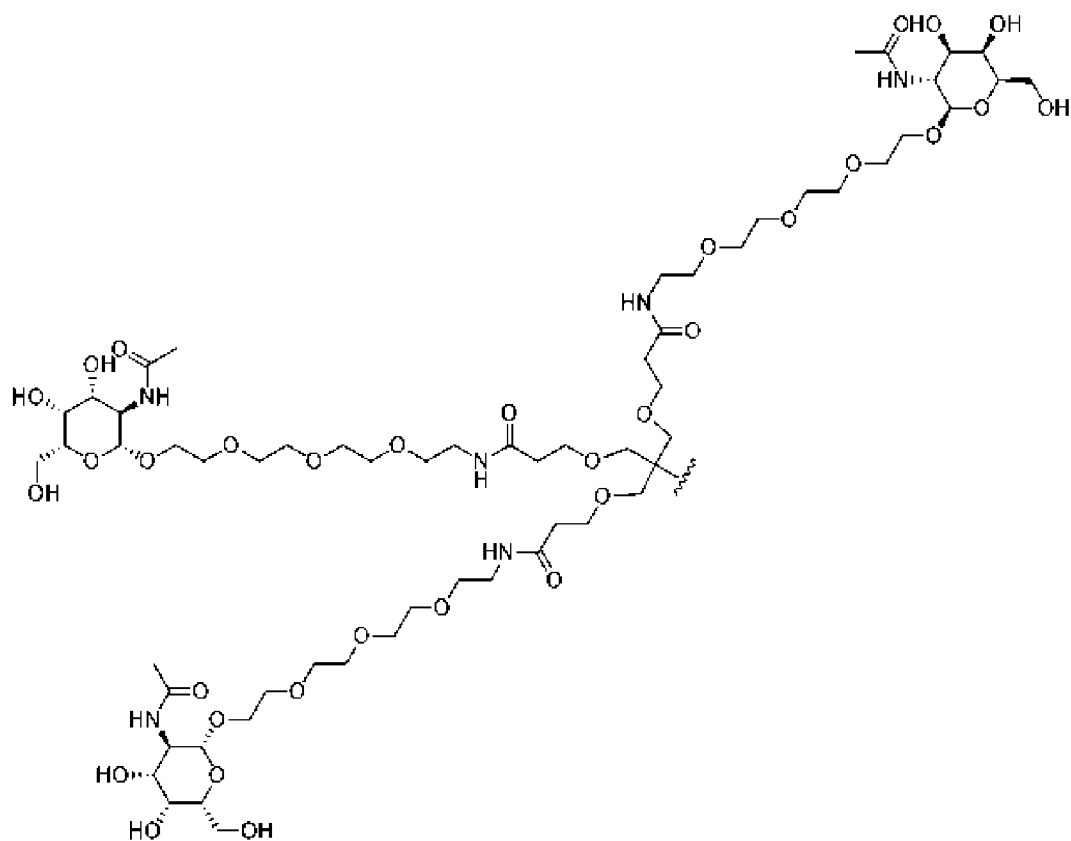
(X-x),







(X-xxii) и

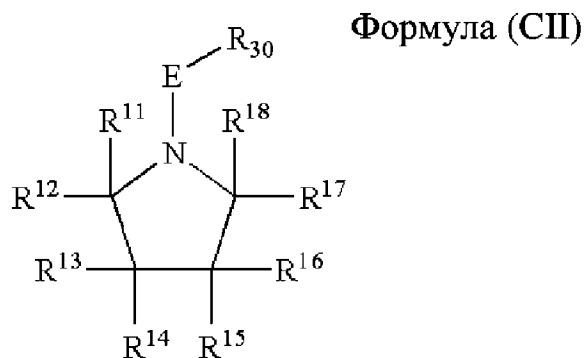


(X-xxiii).

В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение (X-i). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-ii). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-iii). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-iv). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая

структурная единица представляет собой (X-v). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-vi). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-vii). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-viii). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-ix). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-x). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-xi). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-xii). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-xiii). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-xiv). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-xv). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-xvi). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-xvii). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-xviii). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-xix). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-xx). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-xxi). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-xxii). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-xxiii). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение, выбранное из соединения (X-i), (X-xxii) и (X-xxii).

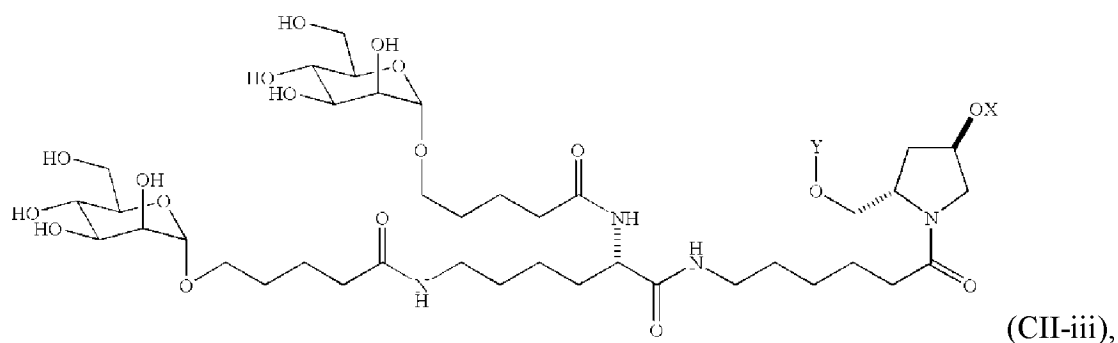
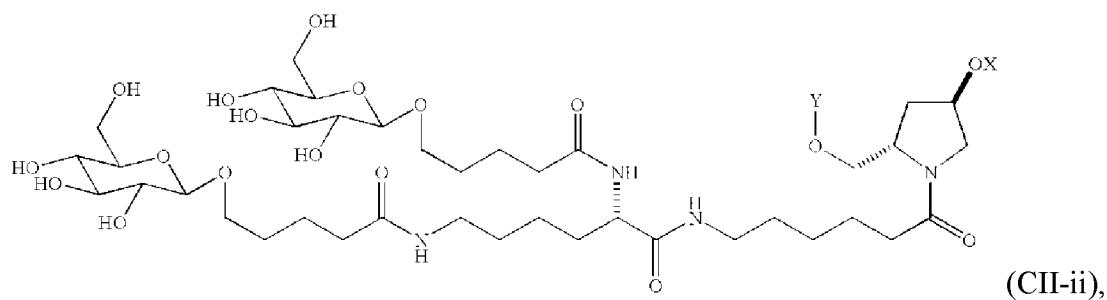
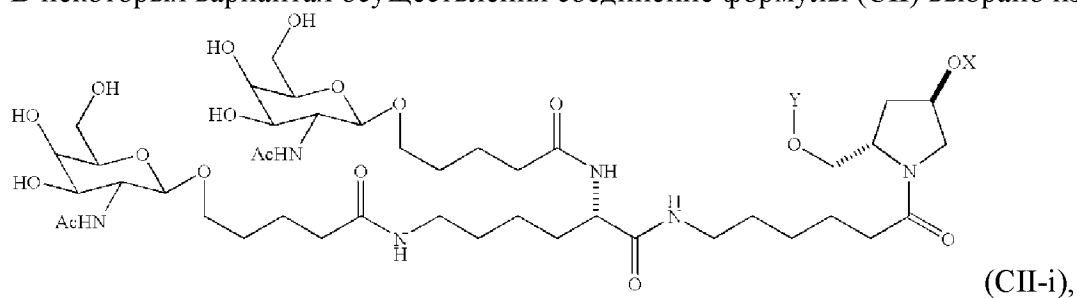
В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит линкер, содержащий циклическую структурную единицу, такую как пирролиновое кольцо. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит структуру формулы (CII):

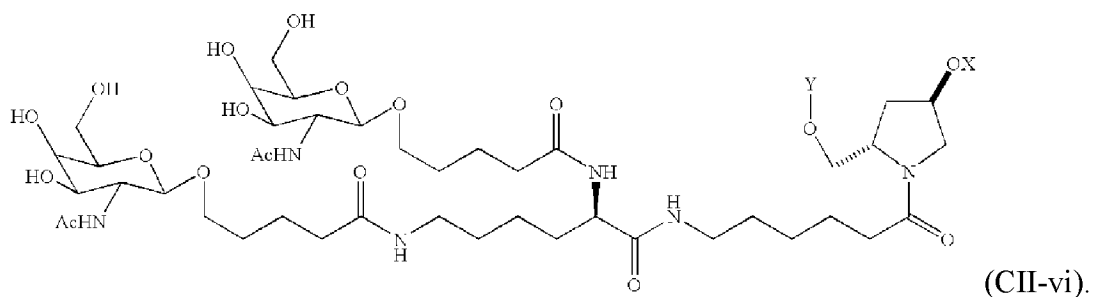
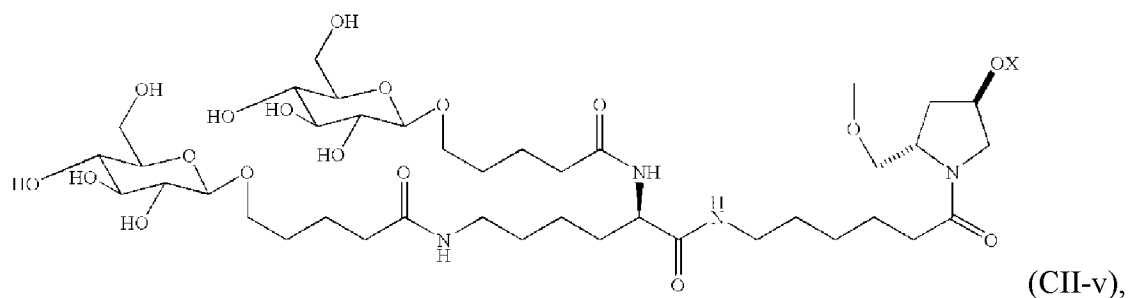
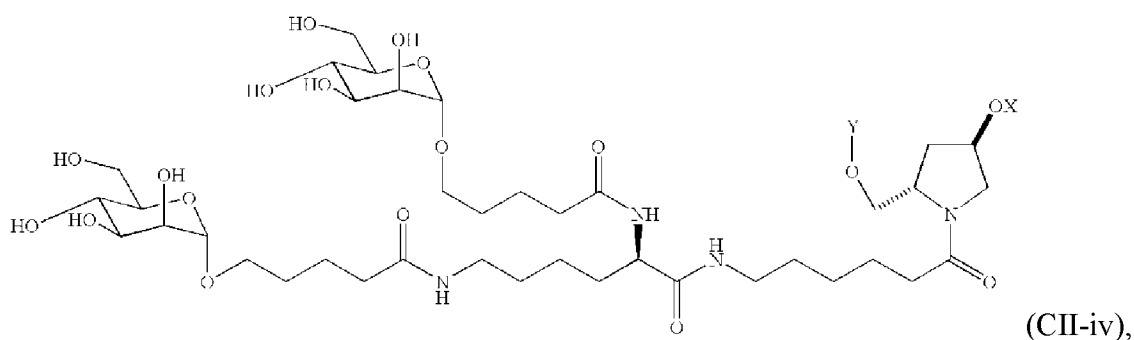


, или ее соль, где E отсутствует или представляет собой C(O), C(O)O, C(O)NH, C(S), C(S)NH, SO, SO₂ или SO₂NH; каждый из R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ и R¹⁸ независимо в каждом случае представляет собой H, -

CH_2OR^a или OR^b ; каждый из R^a и R^b независимо в каждом случае представляет собой водород, гидроксильную защитную группу, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный гетероарил, полиэтиленгликоль (PEG), фосфат, дифосфат, трифосфат, фосфонат, фосфонотиоат, фосфонодитиоат, фосфотиоат, фосфотиолат, фосфодитиоат, фосфотиолотионат, сложный фосфодизфир, сложный фосфотриэфир, активированную фосфатную группу, активированную фосфитную группу, фосфорамидит, твердую подложку, $-\text{P}(\text{Z}^1)(\text{Z}^2)-\text{O}-\text{нуклеозид}$, $-\text{P}(\text{Z}^1)(\text{Z}^2)-\text{O}-\text{олигонуклеотид}$, $-\text{P}(\text{Z}^1)(\text{O}-\text{линкер}-\text{R}^L)-\text{O}-\text{нуклеозид}$, или $-\text{P}(\text{Z}^1)(\text{O}-\text{линкер}-\text{R}^L)-\text{O}-\text{олигонуклеотид}$; R^{30} независимо в каждом случае представляет собой -линкер- R^L или R^{31} ; R^L представляет собой водород или лиганд; R^{31} представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{N}(\text{R}^{32})_2)(\text{CH}_2)_h\text{N}(\text{R}^{32})_2$; R^{32} независимо в каждом случае представляет собой H, $-\text{R}^L$, -линкер- R^L или R^{31} ; Z^1 независимо в каждом случае представляет собой O или S; Z^2 независимо в каждом случае представляет собой O, S, N(алкил) или необязательно замещенный алкил; и h независимо в каждом случае составляет 1-20.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (CII) выбрано из:

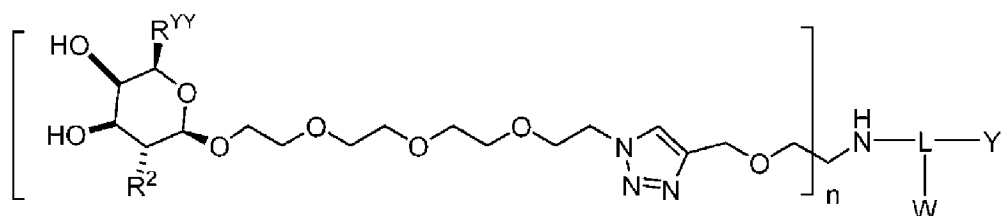




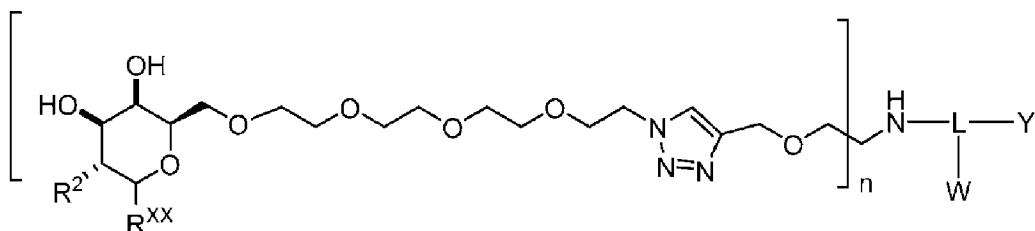
В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение или субструктуру, раскрытые в патенте США № 8106022, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение (CII-i). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение (CII-ii). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение (CII-iii). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение (CII-iv). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение (CII-v). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение (CII-vi).

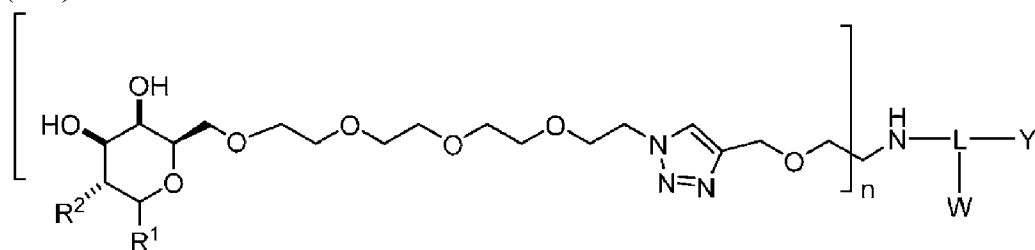
В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение формулы (C-1), (C-2), (C-3) или (C4):



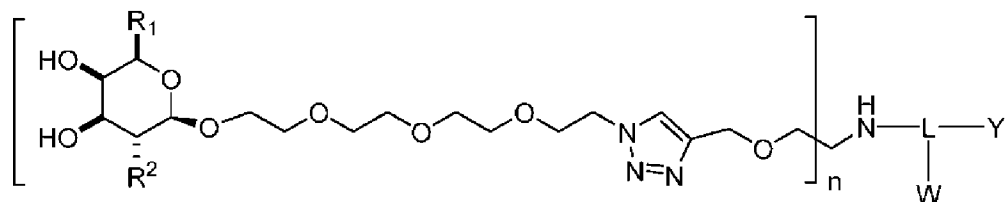
(C-1)



(C-2)



(C-3)



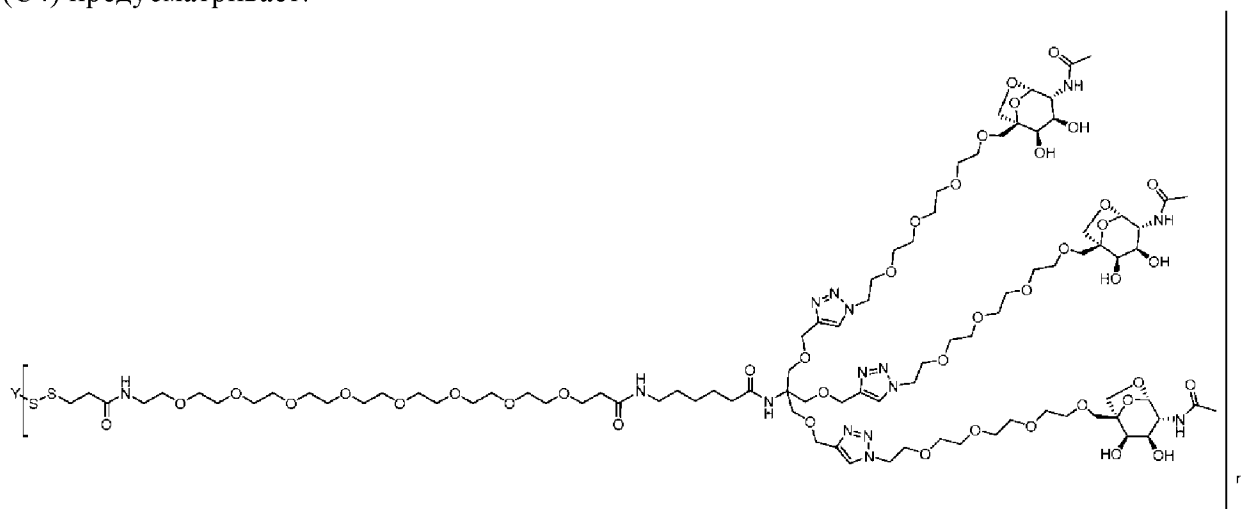
(C-4),

или его фармацевтически приемлемую соль, где: n составляет 1, 2 или 3; W отсутствует или представляет собой пептид; L представляет собой $-(T-Q-T-Q)_m-$, где каждый T независимо отсутствует или представляет собой (C_1-C_{10}) алкилен, (C_2-C_{10}) алкенилен или (C_2-C_{10}) алкинилен, где каждая из одной или нескольких углеродных групп указанного T может быть независимо заменена на гетероатомную группу, независимо выбранную из -O-, -S- и $-N(R^4)-$, где гетероатомные группы отделены по меньшей мере 2 атомами углерода, и где каждый из алкилена, алкенилена и алкинилена может быть независимо замещен одним или несколькими атомами галогена; каждый Q независимо отсутствует или представляет собой C(O), C(O)-NR⁴, NR⁴-C(O), O-C(O)-NR⁴, NR⁴-C(O)-O, -CH₂-, гетероарил или гетероатомную группу, выбранную из O, S, S-S, S(O), S(O)₂ и NR⁴, где по меньшей мере два атома углерода отделяют гетероатомные группы O, S, S-S, S(O), S(O)₂ и NR⁴ от любой другой гетероатомной группы; каждый R⁴ независимо представляет собой -H, $-(C_1-C_{20})$ алкил или (C_3-C_8) циклоалкил, где от одной до шести групп -CH₂- в алкиле или циклоалкиле, отделенные по меньшей мере двумя атомами углерода,

могут быть заменены на -O-, -S- или -N(R⁴)-, и каждая -CH₃- в алкиле может быть независимо заменена на гетероатомную группу, выбранную из -N(R⁴)₂, -OR⁴ и -S(R⁴), где гетероатомные группы отделены по меньшей мере 2 атомами углерода; и где алкил и циклоалкил могут быть замещены атомами галогена; и m независимо составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40.

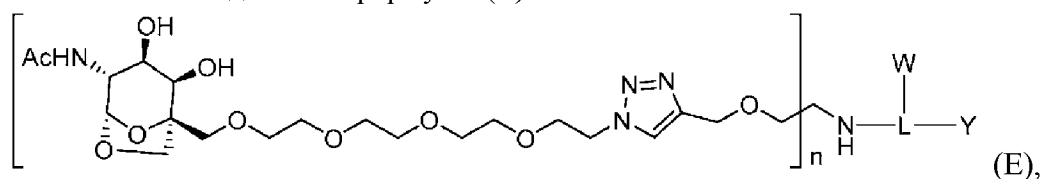
В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение (C-1). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение (C-2). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение (C-3). В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение (C-4).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (C-1), (C-2), (C-3) или (C-4) предусматривает:



где n' составляет 1 или 2, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение формулы (E):

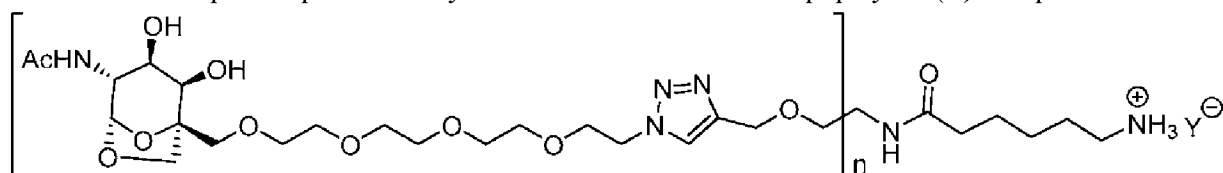


или его фармацевтически приемлемую соль, где: n составляет 1, 2 или 3; W отсутствует или представляет собой пептид; L представляет собой -(T-Q-T-Q)_m-, где каждый T независимо отсутствует или представляет собой (C₁-C₁₀)алкилен, (C₂-C₁₀)алкенилен или (C₂-C₁₀)алкинилен, где каждая из одной или нескольких углеродных групп указанного T может быть независимо заменена на гетероатомную группу, независимо выбранную из -O-, -S- и -N(R⁴)-, где гетероатомные группы отделены по меньшей мере 2 атомами углерода, где каждый из указанных алкилена, алкенилена, алкинилена может быть независимо замещен одним или несколькими атомами галогена;

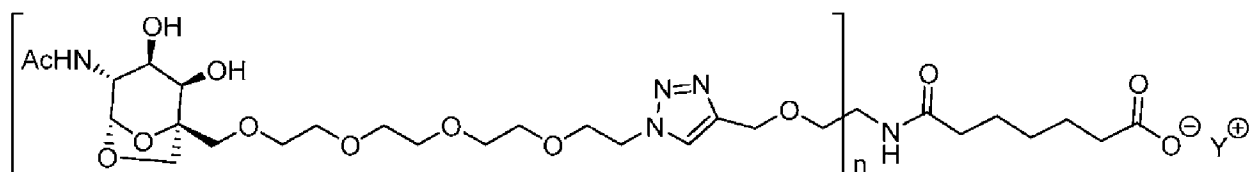
каждый Q независимо отсутствует или представляет собой C(O), C(O)-R⁴, R⁴-C(O), O-C(O)-R⁴,

R⁴-C(O)-O-, -CH₂-, гетероарил или гетероатомную группу, выбранную из O, S, S-S, S(O), S(O)₂ и NR⁴, где по меньшей мере два атома углерода отделяют гетероатомные группы O, S, S-S, S(O), S(O)₂ и NR⁴ от любой другой гетероатомной группы; каждый R⁴ независимо представляет собой -H, -(C₁-C₂₀)алкил, -(C₁-C₂₀)алкенил, -(C₂-C₂₀)алкинил или (C₃-C₆)циклоалкил, где от одной до шести групп -CH₂- в алкиле или циклоалкиле, отделенные по меньшей мере двумя атомами углерода, могут быть заменены на -O-, -S- или -N(R⁴)-, и -CH₃ в алкиле может быть заменена на гетероатомную группу, выбранную из -N(R⁴)₂, -OR⁴ и -S(R⁴), где гетероатомные группы отделены по меньшей мере 2 атомами углерода; и где алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил могут быть замещены атомами галогена; каждый m независимо составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (E) выбрано из:



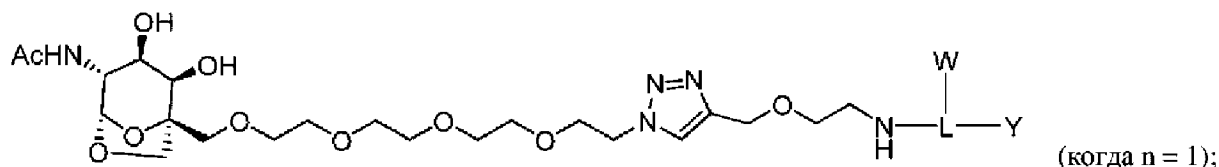
(F-1)

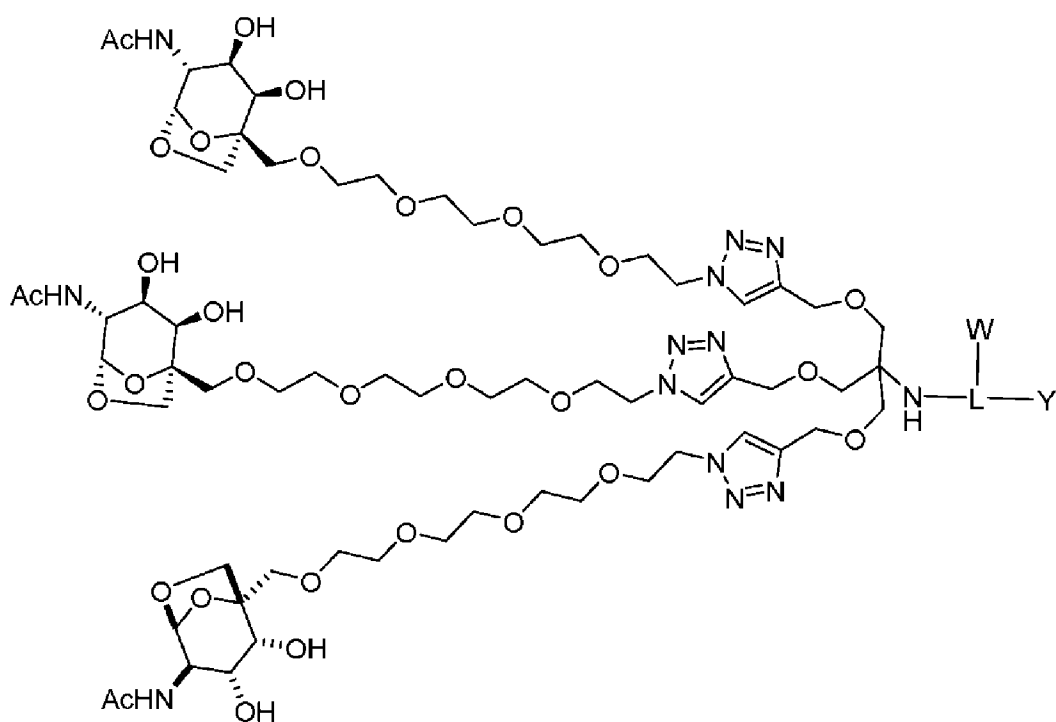
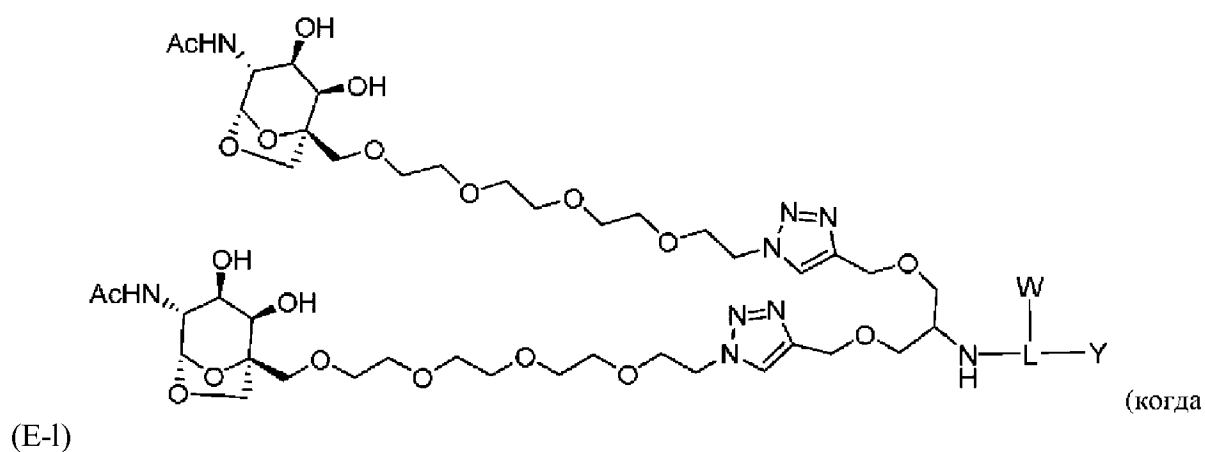


(F-2), или его фармацевтически приемлемой соль, и Y является таким, как определено в формуле (E).

В некоторых вариантах осуществления n составляет 1. В некоторых вариантах осуществления n составляет 2. В некоторых вариантах осуществления n составляет 3.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (E) соединение представляет собой:

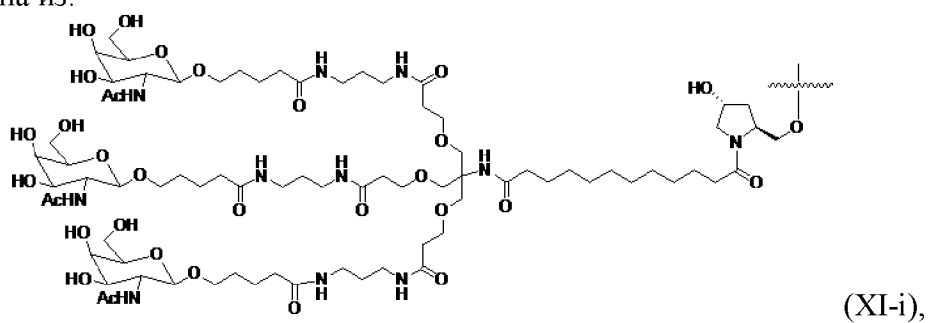


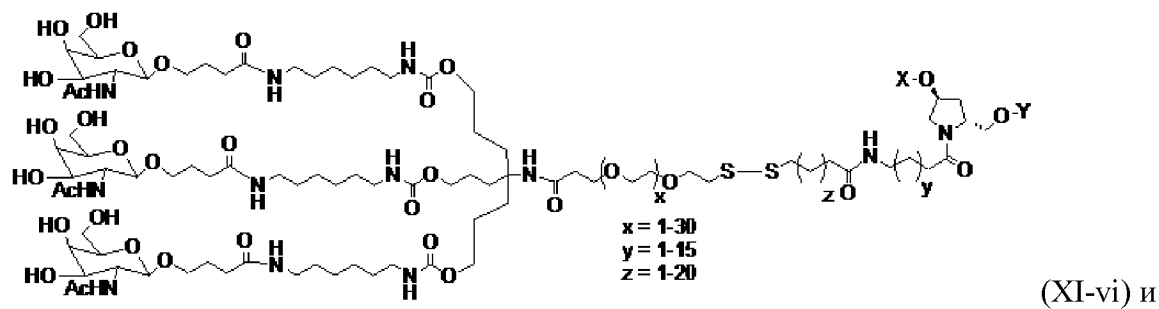
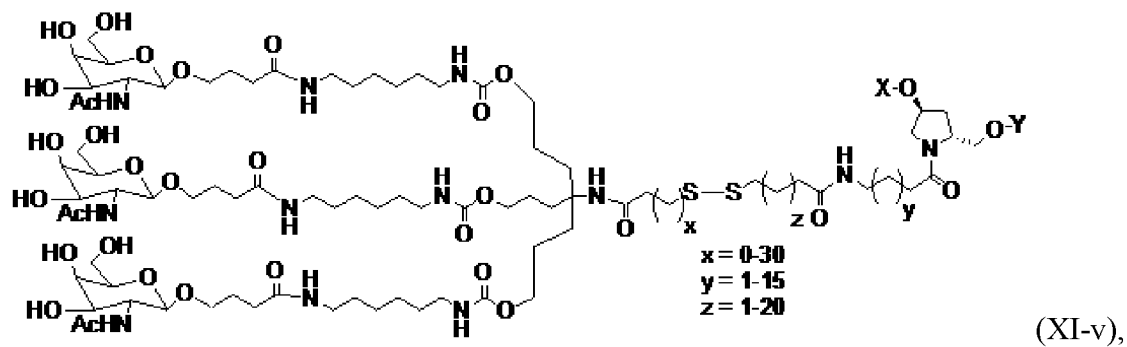
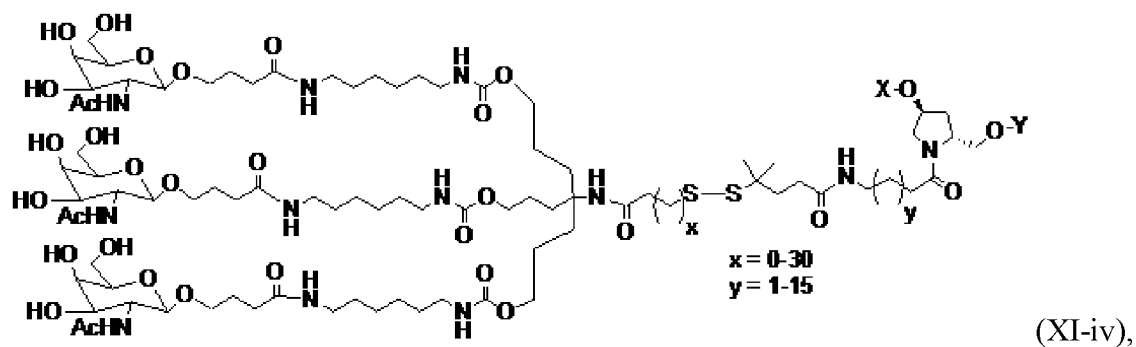
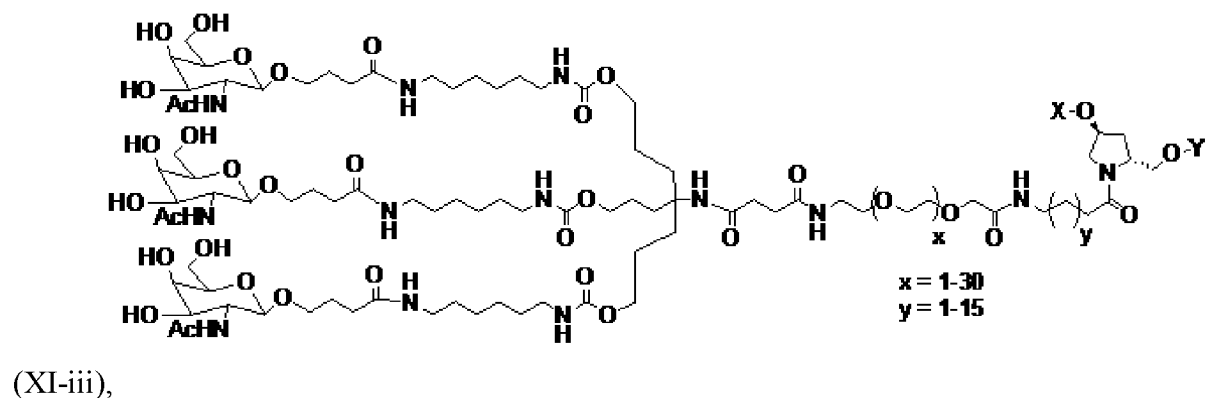
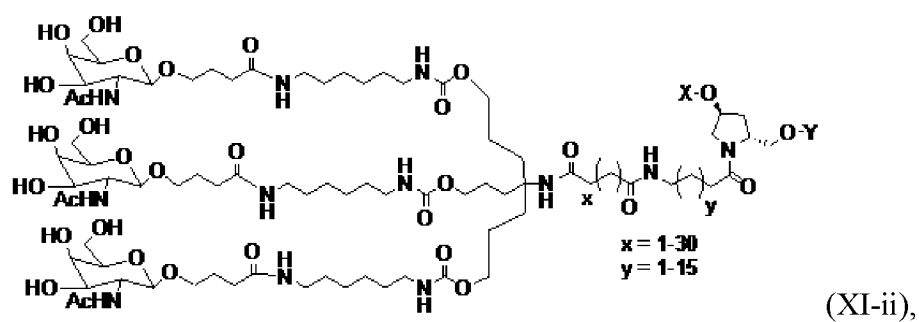


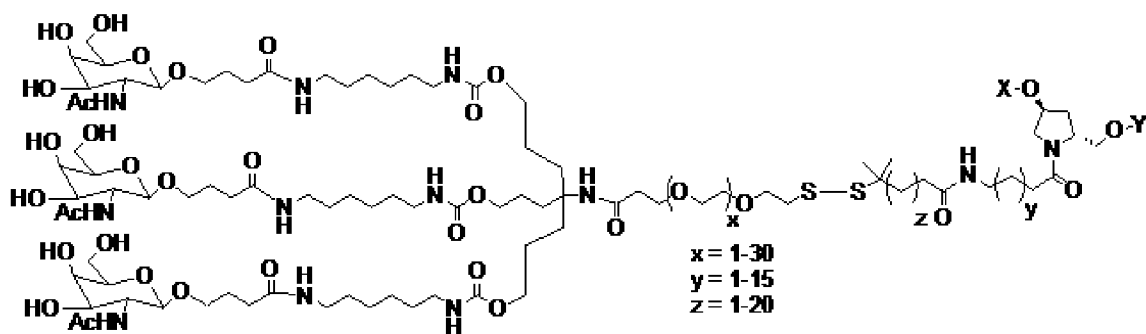
(E-3), или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение или субструктуру, раскрытые в WO2017/083368, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В других вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица выбрана из:



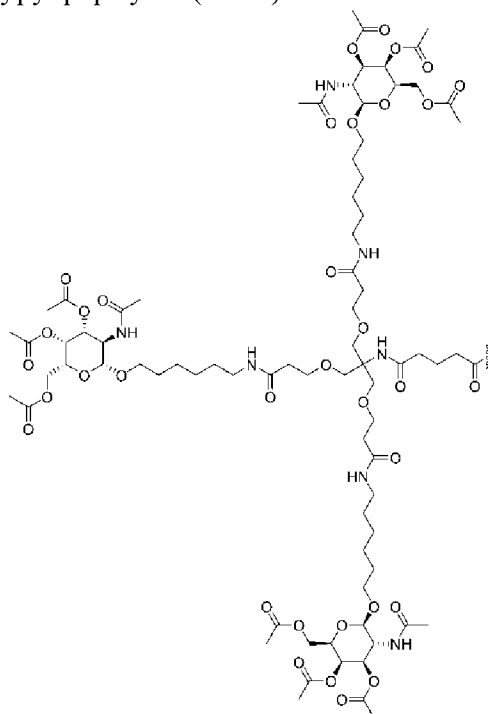




(XI-vii),

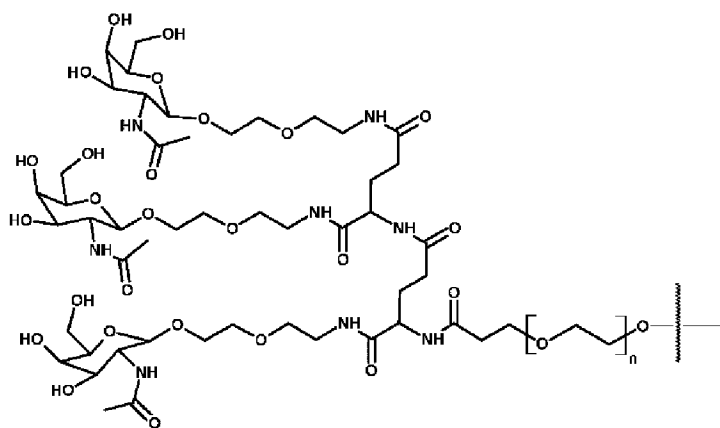
где один из X или Y представляет собой точку разветвления, линкер или TREM, например, линкер, нуклеиновое основание, межнуклеотидную связь или конец в пределах последовательности TREM, а другой из X и Y представляет собой водород.

В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит структуру формулы (XII-a):

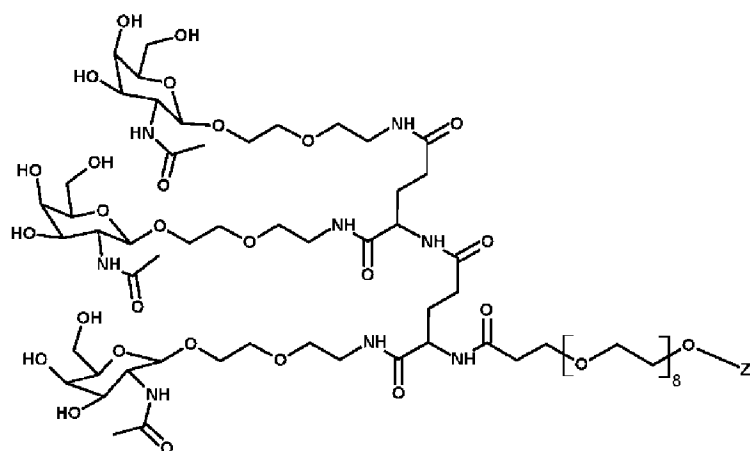


В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение или субструктуру, раскрытые в *Nucleic Acids* (2016) 5:e317 или WO2015/042447, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

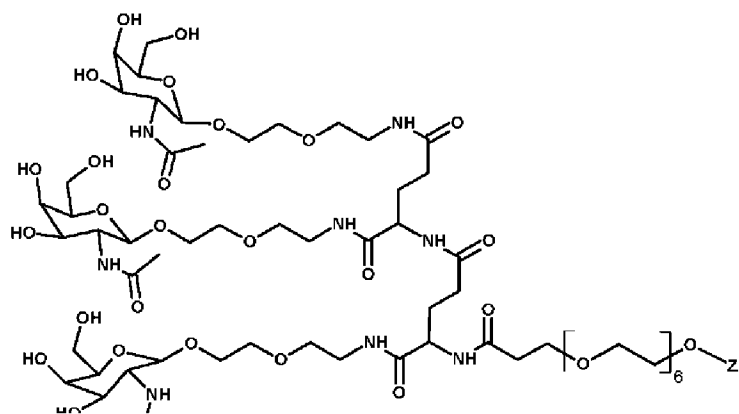
В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит структуру формулы (V-a):



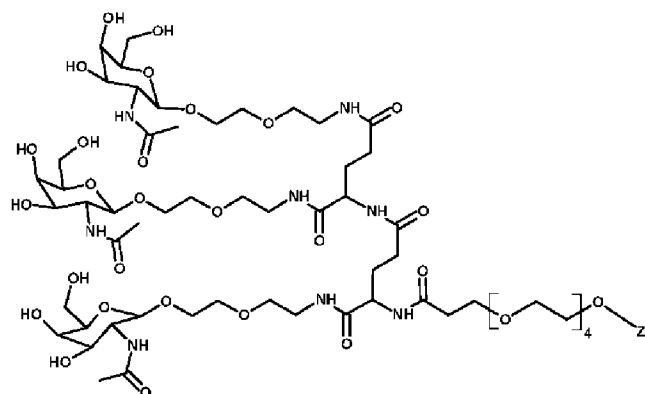
(V-a), где n представляет собой целое число от 1 до 20. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (V-a) выбрано из:



(V-a-i),



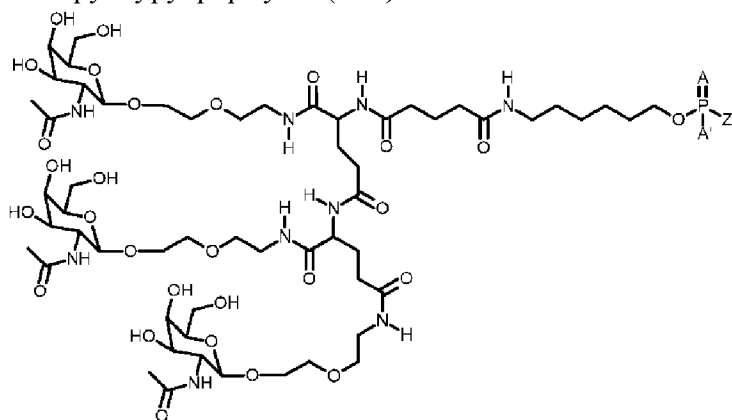
(V-a-ii) и



(V-a-iii), где Z представляет собой

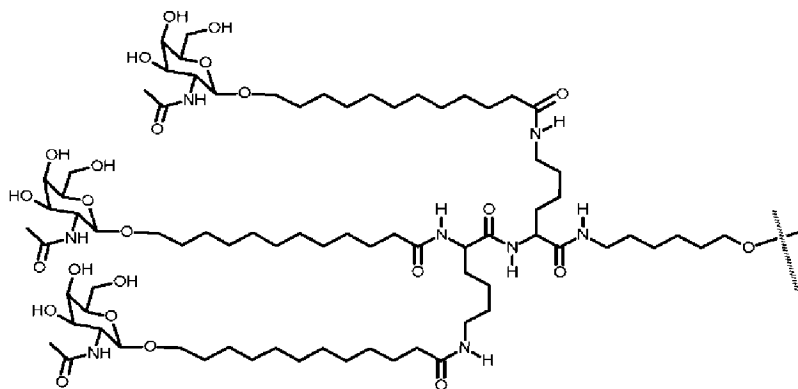
олигомерное соединение, например, линкер или нуклеиновое основание в пределах ASt TREM.

В другом варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит структуру формулы (V-b):



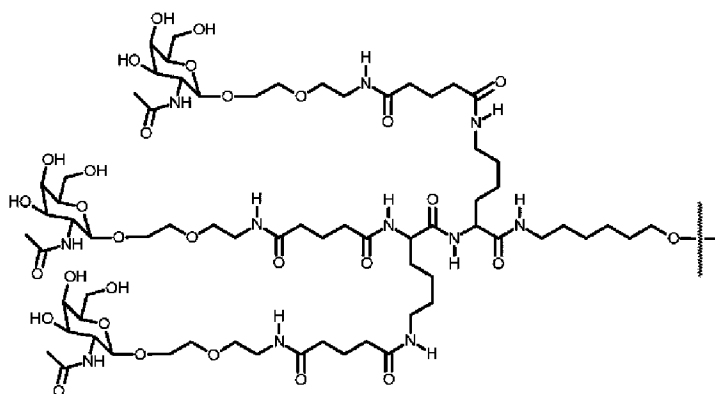
(V-b), где A представляет собой O или S, A' представляет собой O, S или NH, и Z представляет собой олигомерное соединение, например, линкер или TREM, например, линкер, нуклеиновое основание, межнуклеотидную связь или конец в пределах последовательности TREM.

В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица содержит

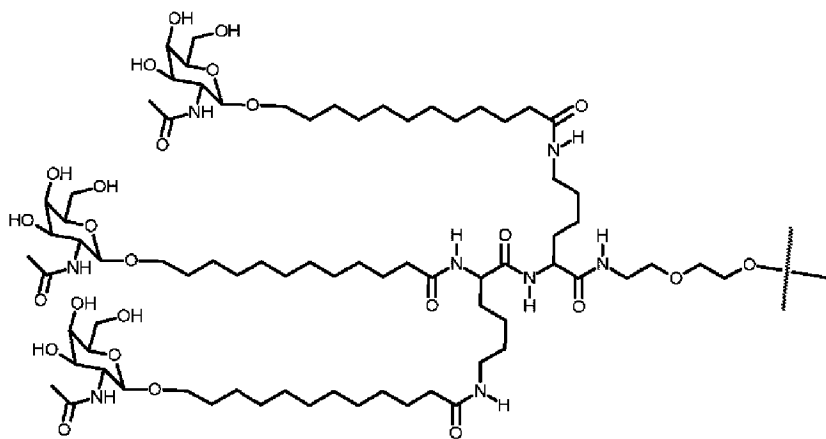


(Structure 3) (V-b-i).

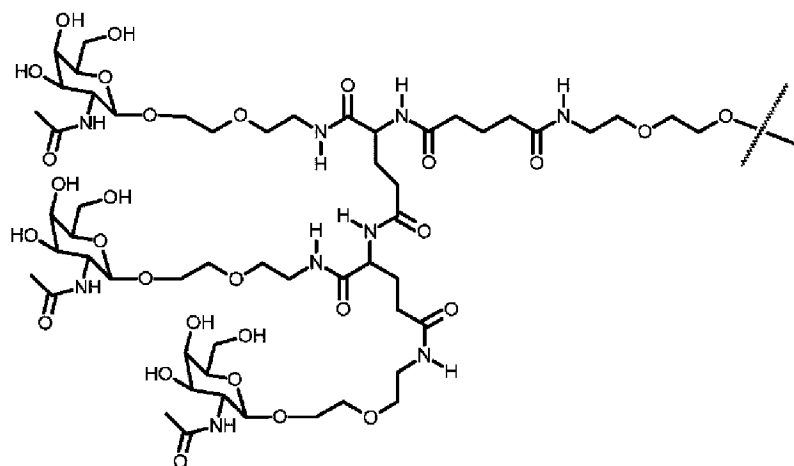
В некоторых вариантах осуществления ASGPR-связывающая структурная единица выбрана из:



(Structure 4). (V-c-i),



(Structure 5). (V-d-i) и



(Structure 6). (V-e-i).

В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой соединение или субструктуру, раскрытые в WO 2017/156012, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления гидроксильная группа в пределах ASGPR-связывающей структурной единицы является защищенной, например, с помощью ацетильной или ацетонидной структурной единицы. В некоторых вариантах осуществления гидроксильная группа в пределах ASGPR-связывающей структурной единицы является защищенной с помощью ацетильной группы. В некоторых вариантах осуществления гидроксильная группа в пределах ASGPR-связывающей структурной единицы является защищенной с помощью ацетонидной группы. Например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более гидроксильных групп в пределах ASGPR-связывающей структурной единицы могут быть защищенными, например, с помощью ацетильной группы или ацетонидной группы. В некоторых вариантах осуществления все из гидроксильных групп в пределах ASGPR-связывающей структурной единицы являются защищенными.

Иллюстративные TREM, содержащие ASGPR-связывающую структурную единицу, могут характеризоваться аффинностью связывания для ASGPR, составляющей от 0,01 нМ до 100 мМ. В некоторых вариантах осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, характеризуется аффинностью связывания, составляющей менее 10 мМ, например, 7,5 мМ, 5 мМ, 2,5 мМ, 1 мМ, 0,75 мМ, 0,5 мМ, 0,25

мМ, 0,1 мМ, 75 нМ, 50 нМ, 25 нМ, 10 нМ, 5 нМ или меньше.

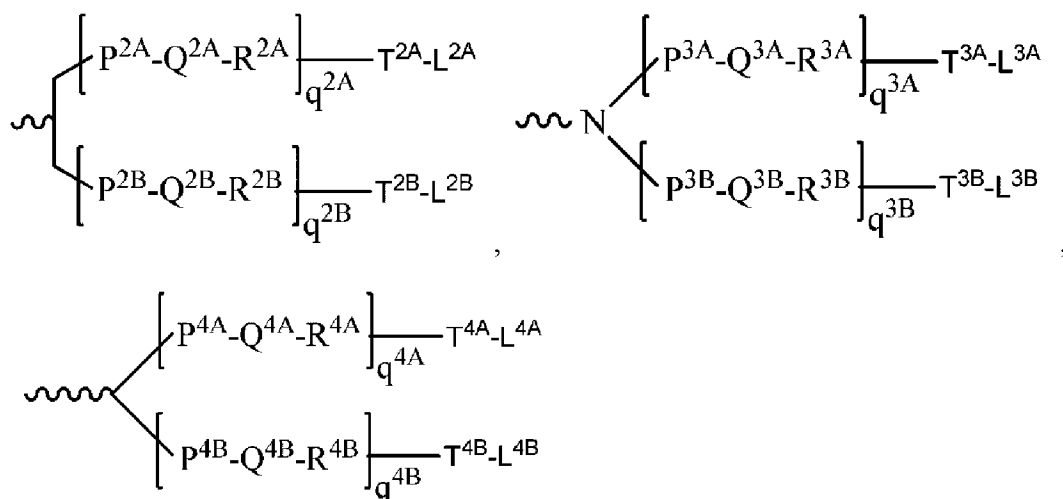
Иллюстративные TREM, содержащие ASGPR-связывающую структурную единицу, могут интернализироваться в клетку, например, гепатоцит. В некоторых вариантах осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, характеризуется повышенным поглощением в клетку по сравнению с TREM, которая не содержит ASGPR-связывающую структурную единицу. Например, TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, может интернализироваться в клетку в количестве, которое в 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,75, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100 раз или больше, чем TREM, которая не содержит ASGPR-связывающую структурную единицу.

Дополнительные иллюстративные ASGPR-связывающие структурные единицы описаны в дополнительных подробностях в патентах США №№ 8828956; 9867882; 10450568; 10808246; публикациях заявок на патент США №№ 2015/0246133; 2015/0203843 и 2012/0095200; и публикациях согласно PCT №№ WO 2013/166155, 2012/030683 и 2013/166121, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

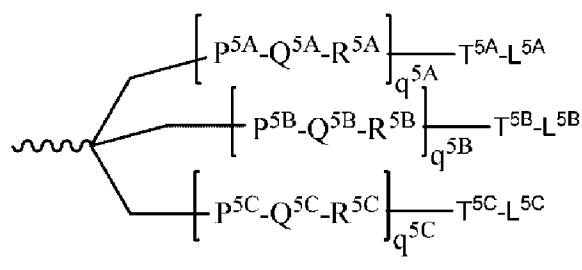
ASGPR-линкеры

ASGPR-связывающая структурная единица содержит по меньшей мере один линкер, который соединяет углевод с TREM. В некоторых вариантах осуществления TREM присоединена к одному или нескольким углеводам (например, структурным единицам на основе GalNAc, например, формулы (I)) посредством линкера, описанного в данном документе. Линкер может быть одновалентным или поливалентным, например, двухвалентным, трехвалентным, четырехвалентным или пятивалентным. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит структуру, выбранную из:

формула XXXI формула XXXII

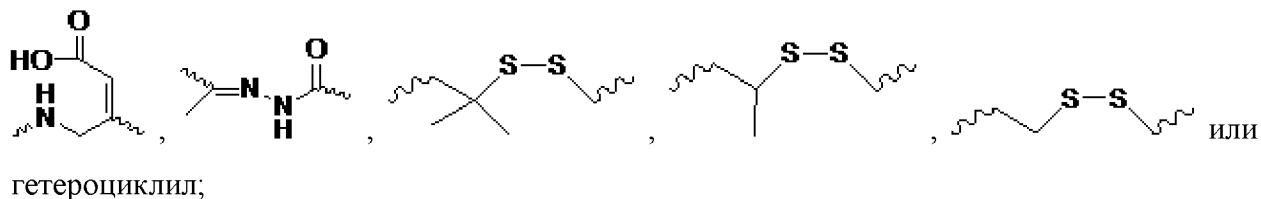


ИЛИ



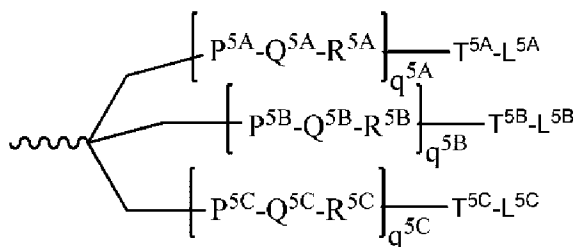
формула XXXIII формула XXXIV

где $q^{2\text{A}}$, $q^{2\text{B}}$, $q^{3\text{A}}$, $q^{3\text{B}}$, $q^{4\text{A}}$, $q^{4\text{B}}$, $q^{5\text{A}}$, $q^{5\text{B}}$ и $q^{5\text{C}}$ независимо в каждом случае представляют 0-20, и где повторяющееся звено может быть одинаковым или отличающимся; каждый из $\text{P}^{2\text{A}}$, $\text{P}^{2\text{B}}$, $\text{P}^{3\text{A}}$, $\text{P}^{3\text{B}}$, $\text{P}^{4\text{A}}$, $\text{P}^{4\text{B}}$, $\text{P}^{5\text{A}}$, $\text{P}^{5\text{B}}$, $\text{P}^{5\text{C}}$, $\text{T}^{2\text{A}}$, $\text{T}^{2\text{B}}$, $\text{T}^{3\text{A}}$, $\text{T}^{3\text{B}}$, $\text{T}^{4\text{A}}$, $\text{T}^{4\text{B}}$, $\text{T}^{5\text{A}}$, $\text{T}^{5\text{B}}$, $\text{T}^{5\text{C}}$ независимо в каждом случае отсутствует, представляет собой CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH₂, CH₂NH или CH₂O; $\text{Q}^{2\text{A}}$, $\text{Q}^{2\text{B}}$, $\text{Q}^{3\text{A}}$, $\text{Q}^{3\text{B}}$, $\text{Q}^{4\text{A}}$, $\text{Q}^{4\text{B}}$, $\text{Q}^{5\text{A}}$, $\text{Q}^{5\text{B}}$, $\text{Q}^{5\text{C}}$ независимо в каждом случае отсутствует, представляет собой алкилен, замещенный алкилен, где один или несколько метиленов могут прерываться или заканчиваться одним или несколькими из O, S, S(O), SO₂, N(R^N), C(R')=C(R''), C≡C или C(O); каждый из $\text{R}^{2\text{A}}$, $\text{R}^{2\text{B}}$, $\text{R}^{3\text{A}}$, $\text{R}^{3\text{B}}$, $\text{R}^{4\text{A}}$, $\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{R}^{5\text{A}}$, $\text{R}^{5\text{B}}$, $\text{R}^{5\text{C}}$ независимо в каждом случае отсутствует, представляет собой NH, O, S, CH₂, C(O)O, C(O)NH, NHCH(R^a)C(O), -C(O)-CH(R^a)-NH-, CO, CH=N-O,



$\text{L}^{2\text{A}}$, $\text{L}^{2\text{B}}$, $\text{L}^{3\text{A}}$, $\text{L}^{3\text{B}}$, $\text{L}^{4\text{A}}$, $\text{L}^{4\text{B}}$, $\text{L}^{5\text{A}}$, $\text{L}^{5\text{B}}$ и $\text{L}^{5\text{C}}$ представляют лиганд; т. е. каждый независимо в каждом случае представляет собой моносахарид (такой как GalNAc), дисахарид, трисахарид, тетрасахарид, одигосахарид или полисахарид; и R^a представляет собой H или боковую цепь аминокислоты.

В некоторых вариантах осуществления линкер предусматривает:



где $\text{L}^{5\text{A}}$, $\text{L}^{5\text{B}}$ и $\text{L}^{5\text{C}}$ представляют моносахарид, такой как производное GalNAc, например, как описано в данном документе.

Расщепляемая связывающая группа представляет собой группу, которая является достаточно стабильной вне клетки, но которая после попадания в клетку-мишень расщепляется с высвобождением двух частей, которые линкер удерживает вместе. В предпочтительном варианте осуществления расщепляемая связывающая группа

расщепляется в по меньшей мере приблизительно 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 60 раз, 70 раз, 80 раз, 90 раз или больше или в по меньшей мере приблизительно 100 раз быстрее в клетке-мишени или при первом эталонном условии (которое, например, может быть выбрано для имитации или представления внутриклеточных условий), чем в крови субъекта, или при втором эталонном условии (которое, например, может быть выбрано для имитации или представления условий, обнаруживаемых в крови или сыворотке крови).

Расщепляемые связывающие группы восприимчивы к средствам для расщепления, например, рН, окислительно-восстановительному потенциалу или присутствию разрушающих молекул. В целом, средства для расщепления более распространены или обнаруживаются при более высоких уровнях или уровнях активности внутри клеток, чем в сыворотке крови или крови. Примеры таких разрушающих средств включают: окислительно-восстановительные средства, которые выбраны для конкретных субстратов или которые не обладают специфичностью к субстрату, в том числе, например, окислительные или восстановительные ферменты или восстановительные средства, такие как меркаптаны, присутствующие в клетках, которые могут разрушать связывающую группу, расщепляемую окислительно-восстановительным образом, за счет восстановления; эстеразы; эндосомы или средства, которые могут создавать кислотную среду, например, которые приводят к рН, составляющему пять или ниже; ферменты, которые могут гидролизовать или разрушать связывающую группу, расщепляемую с помощью кислоты, путем действия в качестве общей кислоты, пептидазы (которые могут быть специфичными к субстрату) и фосфатазы.

Группа расщепляемой связи, такая как дисульфидная связь, может быть восприимчива к рН. Уровень рН человеческой сыворотки крови составляет 7,4, в то время как среднее значение внутриклеточного рН немного ниже, находясь в диапазоне приблизительно 7,1-7,3. Эндосомы характеризуются более кислотным рН, в диапазоне 5,5-6,0, и лизосомы характеризуются еще более кислотным рН со значением около 5,0. Некоторые линкеры будут иметь расщепляемую связывающую группу, которая расщепляется при предпочтительном значении рН, за счет чего катионный липид высвобождается от лиганда внутрь клетки или в необходимый компартмент клетки.

Линкер может включать расщепляемую связывающую группу, которая расщепляется конкретным ферментом. Тип расщепляемой связывающей группы, включенной в линкер, может зависеть от клетки, которая подлежит нацеливанию. Например, лиганд, нацеливающий на печень, может быть связан с катионным липидом посредством линкера, который содержит сложноэфирную группу. Клетки печени богаты эстеразами, и, следовательно, линкер будет расщепляться более эффективно в клетках печени, чем в типах клеток, которые не обогащены эстеразами. Другие богатые эстеразами типы клеток включают клетки легкого, коркового вещества почки и яичка. Линкеры, которые содержат пептидные связи, могут применяться при нацеливании на типы клеток, богатые пептидазами, такие как клетки печени и синовиоциты.

В целом, пригодность расщепляемой связывающей группы-кандидата можно

оценить путем тестирования способности разрушающего средства (или условия) расщеплять связывающую группу-кандидат. Также будет желательным испытать расщепляемую связывающую группу-кандидат на способность противостоять расщеплению в крови или при контакте с другой нецелевой тканью. Таким образом, можно определять относительную восприимчивость к расщеплению между первым и вторым условием, где первое выбрано, чтобы указывать на расщепление в клетке-мишени, а второе выбрано, чтобы указывать на расщепление в других тканях или биологических жидкостях, например, крови или сыворотке крови. Оценки можно проводить в бесклеточных системах, в клетках, в культуре клеток, в органе или культуре ткани или в целых животных. Может быть применимо получение исходных оценок в бесклеточных или культуральных условиях и подтверждение дополнительных оценок в целых животных. В предпочтительных вариантах осуществления применимые соединения-кандидаты расщепляются в по меньшей мере приблизительно 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или приблизительно 100 раз быстрее в клетке (или в условиях *in vitro*, выбранных для имитации внутриклеточных условий) по сравнению с кровью или сывороткой крови (или в условиях *in vitro*, выбранных для имитации внеклеточных условий).

В одном варианте осуществления расщепляемая связывающая группа представляет собой связывающую группу, расщепляемую окислительно-восстановительным образом, которая расщепляется после восстановления или окисления. Примером связывающей группы, расщепляемой восстановительным образом, является дисульфидная связывающая группа (-S-S-). С целью определения того, является ли расщепляемая связывающая группа-кандидат подходящей "связывающей группой, расщепляемой восстановительным образом", или, например, подходит ли она для применения с конкретной структурной единицей, представляющей собой TREM, и конкретным нацеливающим средством, можно рассмотреть способы, описанные в данном документе. Например, кандидата можно оценивать путем инкубирования с дитиотрептолом (DTT) или другим восстанавливающим средством с применением реагентов, известных из уровня техники, которые имитируют скорость расщепления, которая будет наблюдаться в клетке, например, в клетке-мишени. Кандидатов также можно оценивать при условиях, которые выбраны для имитации условий в крови или сыворотке крови. В одном варианте осуществления соединения-кандидаты расщепляются в крови не больше чем на приблизительно 10%. В других вариантах осуществления применимые соединения-кандидаты разрушаются в по меньшей мере приблизительно 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или приблизительно 100 раз быстрее в клетке (или в условиях *in vitro*, выбранных для имитации внутриклеточных условий) по сравнению с кровью (или в условиях *in vitro*, выбранных для имитации внеклеточных условий). Скорость расщепления соединений-кандидатов можно определить с применением стандартных ферментных кинетических анализов при условиях, выбранных для имитации внутриклеточной среды и в сравнении с условиями, выбранными для имитации внеклеточной среды.

В другом варианте осуществления расщепляемый линкер содержит расщепляемую

связывающую группу на основе фосфатов. Расщепляемая связывающая группа на основе фосфатов расщепляется средствами, которые разрушают или гидролизуют фосфатную группу. Примером средства, которое расщепляет фосфатные группы в клетках, являются ферменты, такие как фосфатазы в клетках. Примерами связывающих групп на основе фосфатов являются $-O-P(O)(ORk)-O-$, $-O-P(S)(ORk)-O-$, $-O-P(S)(SRk)-O-$, $-S-P(O)(ORk)-O-$, $-O-P(O)(ORk)-S-$, $-S-P(O)(ORk)-S-$, $-O-P(S)(ORk)-S-$, $-S-P(S)(ORk)-O-$, $-O-P(O)(Rk)-O-$, $-O-P(S)(Rk)-O-$, $-S-P(O)(Rk)-O-$, $-S-P(S)(Rk)-O-$, $-S-P(O)(Rk)-S-$, $-O-P(S)(Rk)-S-$. Предпочтительные варианты осуществления представляют собой $-O-P(O)(OH)-O-$, $-O-P(S)(OH)-O-$, $-O-P(S)(SH)-O-$, $-S-P(O)(OH)-O-$, $-O-P(O)(OH)-S-$, $-S-P(O)(OH)-S-$, $-O-P(S)(OH)-S-$, $-S-P(S)(OH)-O-$, $-O-P(O)(H)-O-$, $-O-P(S)(H)-O-$, $-S-P(O)(H)-O-$, $-S-P(S)(H)-O-$, $-S-P(O)(H)-S-$, $-O-P(S)(H)-S-$. Предпочтительным вариантом осуществления является $-O-P(O)(OH)-O-$. Таких кандидатов можно оценивать с применением способов, аналогичных способам, описанным выше.

В другом варианте осуществления расщепляемая линкер содержит связывающую группу, расщепляемую с помощью кислот. Связывающая группа, расщепляемая с помощью кислот, представляет собой связывающую группу, которая расщепляется в кислотных условиях. В предпочтительных вариантах осуществления связывающие группы, расщепляемые с помощью кислот, расщепляются в кислотной среде при pH, составляющем приблизительно 6,5 или ниже (например, приблизительно 6,0, 5,75, 5,5, 5,25, 5,0 или ниже), или с помощью средств, таких как ферменты, которые могут действовать в качестве общей кислоты. В клетке специфические органеллы с низким pH, такие как эндосомы и лизосомы, могут обеспечивать среду для расщепления для связывающих групп, расщепляемых с помощью кислот. Примеры связывающих групп, расщепляемых с помощью кислот, включают без ограничения гидразоны, сложные эфиры и сложные эфиры аминокислот. Группы, расщепляемые с помощью кислот, могут иметь общую формулу $-C=NN-$, $C(O)O$ или $-OC(O)-$. В предпочтительном варианте осуществления углерод, присоединенный к кислороду сложного эфира (алкоксигруппа), представляет собой арильную группу, замещенную алкильную группу или третичную алкильную группу, такую как диметилпентил или трет-бутил. Таких кандидатов можно оценивать с применением способов, аналогичных способам, описанным выше.

В другом варианте осуществления расщепляемый линкер содержит расщепляемую связывающую группу на основе сложного эфира. Расщепляемая связывающая группа на основе сложного эфира расщепляется ферментами, такими как эстеразы и амидазы в клетках. Примеры расщепляемых связывающих групп на основе сложного эфира включают без ограничения сложные эфиры алкиленовых, алкениленовых и алкиниленовых групп. Расщепляемые связывающие группы на основе сложного эфира имеют общую формулу $-C(O)O-$ или $-OC(O)-$. Таких кандидатов можно оценивать с применением способов, аналогичных способам, описанным выше.

В другом варианте осуществления расщепляемый линкер содержит расщепляемую связывающую группу на основе пептида. Расщепляемая связывающая группа на основе

пептида расщепляется ферментами, такими как пептидазы и протеазы в клетках. Расщепляемые связывающие группы на основе пептида представляют собой пептидные связи, образованные между аминокислотами с получением олигопептидов (например, дипептидов, трипептидов и т. д.) и полипептидов. Расщепляемые группы на основе пептида не включают амидную группу ($-C(O)NH-$). Амидная группа может быть образована между любым алкиленом, алкениленом или алкинленом. Пептидная связь представляет собой специальный тип амидной связи, образованной между аминокислотами с получением пептидов и белков. Расщепляемая группа на основе пептида в целом ограничивается пептидной связью (т. е. амидной связью), образованной между аминокислотами с получением пептидов и белков, и не включает амидную функциональную группу целиком. Расщепляемые связывающие группы на основе пептида имеют общую формулу $-NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-$ (SEQ ID NO: 13), где RA и RB представляют собой группы R двух смежных аминокислот. Таких кандидатов можно оценивать с применением способов, аналогичных способам, описанным выше.

ASGPR-связывающая структурная единица может быть связана с любым нуклеотидным положением в пределах домена (домена ASt 1, домена DH, домена ACH, домена VL, домена TH и/или домена ASt 2) TREM. В варианте осуществления структурная единица для ASGPR связана с нуклеиновым основанием, концом или межнауклеотидной связью в пределах TREM. В варианте осуществления структурная единица для ASGPR связана с нуклеиновым основанием в пределах TREM. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица соединена с любым адениновым нуклеиновым основанием в пределах домена (домена ASt 1, домена DH, домена ACH, домена VL, домена TH и/или домена ASt 2) TREM. В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица соединена с любым цитозинным нуклеиновым основанием в пределах домена (домена ASt 1, домена DH, домена ACH, домена VL, домена TH и/или домена ASt 2) TREM. В варианте осуществления она связана с любым гуанозинным нуклеиновым основанием в пределах домена (домена ASt 1, домена DH, домена ACH, домена VL, домена TH и/или домена ASt 2) TREM. В варианте осуществления она связана с любым урациловым нуклеиновым основанием в пределах домена (домена ASt 1, домена DH, домена ACH, домена VL, домена TH и/или домена ASt 2) TREM. В варианте осуществления она связана с любым тиминным нуклеиновым основанием в пределах домена (домена ASt 1, домена DH, домена ACH, домена VL, домена TH и/или домена ASt 2) TREM.

В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 1 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 1 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 2 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 2 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 3 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении

3 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 4 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 4 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 5 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 5 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 6 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 6 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 7 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 7 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 8 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 8 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 9 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 9 TREM).

[illegible]

пределах TREM в положении 20 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 20 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 21 TREM (например находится в пределах нуклеинового основания в положении 21 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 22 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 22 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 23 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 23 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 24 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 24 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 25 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 25 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 26 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 26 TREM).

[illegible]

[illegible]

В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 65 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 65 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 66 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 66 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 67 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 67 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 68 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 68 TREM). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах TREM в положении 69 TREM (например, находится в пределах нуклеинового основания в положении 69 TREM).

TREM (A). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 16 TREM (U). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 17 TREM (G). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 18 TREM (G). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 19 TREM (A). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 20 TREM (U). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 21 TREM (A). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 22 TREM (G). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 23 TREM (C). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 24 TREM (G). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 25 TREM (C). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 26 TREM (A).

[illegible]

В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 76 TREM (A). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 75 TREM (C). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана

с нуклеиновым основанием в положении 74 TREM (C). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 73 TREM (G). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 72 TREM (C). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 71 TREM (U). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 70 TREM (G). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 69 TREM (A). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 68 TREM (G). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 67 TREM (G). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 66 TREM (C). В варианте осуществления ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в положении 65 TREM (G).

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

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

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

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

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

NO: 1-451, раскрытых в таблице 1.

В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность рибонуклеиновой кислоты (РНК), кодируемую последовательностью дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), раскрытой в таблице 4, например, под любым из SEQ ID NO: 452-561, раскрытых в таблице 4. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность РНК, которая на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, представленной в таблице 4, например, под любым из SEQ ID NO: 452-561, раскрытых в таблице 4. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность РНК, кодируемую последовательностью ДНК, которая на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности ДНК, представленной в таблице 4, например, под любым из SEQ ID NO: 452-561, раскрытых в таблице 4.

В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт или 60 нт (но меньше полной длины) из последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, представленной в таблице 4, например, под любым из SEQ ID NO: 452-561, раскрытых в таблице 4. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт или 60 нт (но меньше полной длины) из последовательности РНК, которая на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, представленной в таблице 4, например, под любым из SEQ ID NO: 452-561, раскрытых в таблице 4. В варианте осуществления TREM, содержащая структурную единицу, связывающую ASGPR, содержит по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт или 60 нт (но меньше полной длины) из последовательности РНК, кодируемой последовательностью ДНК, характеризующейся по меньшей мере 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью с последовательностью ДНК, представленной в таблице 4, например, под любым из SEQ ID NO: 452-561, раскрытых в таблице 4.

В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, представляет собой соединение, представленное в таблице 12, например, любое из соединений №№ 99-131. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, представляет собой соединение 99. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, представляет собой соединение 100. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, представляет собой соединение 101. В

[illegible]

представляет собой соединение 128. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, представляет собой соединение 129. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, представляет собой соединение 130. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, представляет собой соединение 131.

В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит соединение, имеющее последовательность РНК, которая на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности РНК TREM, представленной в таблице 12, например, любое из соединений 100-131, представленных в таблице 12. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт или 60 нт (но меньше полной длины) из TREM, представленной в таблице 12, например, любого из соединений 100-131, раскрытых в таблице 12. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт или 60 нт (но меньше полной длины) из TREM, которая на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична TREM, представленной в таблице 12, например, любому из соединений 100-131, раскрытых в таблице 12.

В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность, представленную в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO: 622-654. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность под SEQ ID NO. 622. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность под SEQ ID NO. 623. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность под SEQ ID NO. 624. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность под SEQ ID NO. 625. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность под SEQ ID NO. 626. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность под SEQ ID NO. 627. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность под SEQ ID NO. 628. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность под SEQ ID NO. 629. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность под SEQ ID NO. 630. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность под SEQ ID NO. 631. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность под SEQ ID NO. 632. В варианте осуществления TREM,

[illegible]

В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность, которая на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична

последовательности TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-654, представленных в таблице 12. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт или 60 нт (но меньше полной длины) из TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-654, раскрытых в таблице 12. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт или 60 нт (но меньше полной длины) из TREM, которая на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-654, раскрытых в таблице 12.

В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность, которая отличается не более чем 1 рибонуклеотидом (нт), 2 нт, 3 нт, 4 нт, 5 нт, 6 нт, 7 нт, 8 нт, 9 нт, 10 нт, 12 нт, 14 нт, 16 нт, 18, нт или 20 нт от TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-652, представленных в таблице 12.

В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO. 622. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO. 650. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO. 653.

В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность, которая отличается по меньшей мере 1 рибонуклеотидом (нт), 2 нт, 3 нт, 4 нт, 5 нт, 6 нт, 7 нт, 8 нт, 9 нт, 10 нт, 12 нт, 14 нт, 16 нт, 18 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт или больше от SEQ ID NO. 622. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность, которая отличается не более чем 1 рибонуклеотидом (нт), 2 нт, 3 нт, 4 нт, 5 нт, 6 нт, 7 нт, 8 нт, 9 нт, 10 нт, 12 нт, 14 нт, 16 нт, 18, нт или 20 нт от SEQ ID NO. 622. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность, которая отличается по меньшей мере 1 рибонуклеотидом (нт), 2 нт, 3 нт, 4 нт, 5 нт, 6 нт, 7 нт, 8 нт, 9 нт, 10 нт, 12 нт, 14 нт, 16 нт, 18 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт или больше от SEQ ID NO. 650. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность, которая отличается не более чем 1 рибонуклеотидом (нт), 2 нт, 3 нт, 4 нт, 5 нт, 6 нт, 7 нт, 8 нт, 9 нт, 10 нт, 12 нт, 14 нт, 16 нт, 18, нт или 20 нт от SEQ ID NO. 650. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность, которая отличается по меньшей мере

1 рибонуклеотидом (нт), 2 нт, 3 нт, 4 нт, 5 нт, 6 нт, 7 нт, 8 нт, 9 нт, 10 нт, 12 нт, 14 нт, 16 нт, 18 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт или больше от SEQ ID NO. 653. В варианте осуществления TREM, содержащая ASGPR-связывающую структурную единицу, содержит последовательность, которая отличается не более чем 1 рибонуклеотидом (нт), 2 нт, 3 нт, 4 нт, 5 нт, 6 нт, 7 нт, 8 нт, 9 нт, 10 нт, 12 нт, 14 нт, 16 нт, 18, нт или 20 нт от SEQ ID NO. 653.

Химически модифицированные TREM

В некоторых вариантах осуществления объект, представляющий собой TREM (например, TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, описанные в данном документе), дополнительно содержат химическую модификацию, например, модификацию, описанную в любой из таблиц 5-9, в дополнение к структурной единице, связывающей ASGPR. Химическую модификацию можно выполнить в соответствии со способами, известными в данной области техники. В варианте осуществления химическая модификация представляет собой модификацию, которую клетка, например, клетка человека, не выполняет в эндогенной тРНК.

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

Любая из нуклеиновых кислот, описанных в настоящем изобретении, может быть синтезирована и/или модифицирована с помощью способов, хорошо известных из уровня техники, таких как описанные в "Current protocols in nucleic acid chemistry," Beaucage, S.L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Модификации включают, например, концевые модификации, например, 5'-концевые модификации (фосфорилирование, конъюгирование, инвертированные связи) или 3'-концевые модификации (конъюгирование, ДНК-нуклеотиды, инвертированные связи и т. д.); модификации оснований, например, замену стабилизирующими основаниями, дестабилизирующими основаниями или основаниями, которые образуют пары оснований с расширенным спектром партнеров, удаление оснований (нуклеотиды с удаленными азотистыми основаниями) или конъюгированные основания; модификации сахаров (например, в 2'-положении или 4'-положении) или замена сахара; и/или модификации остова, включая модификации или замену фосфодиэфирных связей. Конкретные примеры соединений на

основе TREM, применимых в вариантах осуществления, описанных в данном документе, включают без ограничения TREM, содержащие модифицированные остовы или неприродные межнуклеозидные связи. TREM, имеющие модифицированные остовы, включают, среди прочих, те, которые не имеют атома фосфора в остове. Для целей настоящей заявки и, как иногда упоминается в уровне техники, модифицированные РНК, которые не имеют атома фосфора в своем межнуклеозидном остове, также могут рассматриваться как олигонуклеозиды. В некоторых вариантах осуществления модифицированные TREM будут иметь атом фосфора в своем межнуклеозидном остове.

Модифицированные остовы TREM включают, например, фосфотиоаты, хиральные фосфотиоаты, фосфодитиоаты, фосфотриэфиры, аминокилфосфотриэфиры, метил- и другие алкилфосфонаты, в том числе 3'-алкиленфосфонаты и хиральные фосфонаты, фосфинаты, фосфорамидаты, в том числе 3'-аминофосфорамидат и аминокилфосфорамидаты, тионофосфорамидаты, тиоалкилфосфонаты, тиоалкилфосфотриэфиры и боронофосфаты, имеющие нормальные связи 3'-5', их аналоги, содержащие связи 2'-5', а также те, которые характеризуются инвертированной полярностью, где смежные пары нуклеозидных звеньев связаны в направлении от 3'-5' к 5'-3' или от 2'-5' к 5'-2'. Также включены различные соли, смешанные соли и формы свободной кислоты.

Репрезентативные патенты США, в которых раскрыто получение указанных выше фосфорсодержащих связей включают без ограничения патенты США №№ 3687808; 4469863; 4476301; 5023243; 5177195; 5188897; 5264423; 5276019; 5278302; 5286717; 5321131; 5399676; 5405939; 5453496; 5455233; 5466677; 5476925; 5519126; 5536821; 5541316; 5550111; 5563253; 5571799; 5587361; 5625050; 6028188; 6124445; 6160109; 6169170; 6172209; 6239265; 6277603; 6326199; 6346614; 6444423; 6531590; 6534639; 6608035; 6683167; 6858715; 6867294; 6878805; 7015315; 7041816; 7273933; 7321029 и патент США RE39464, полное содержание каждого из которых настоящим включено посредством ссылки.

Модифицированные остовы TREM, которые не включают в себя атом фосфора, имеют остовы, которые образованы межнуклеозидными связями на основе алкила или циклоалкила с короткой цепью, смешанными гетероатомами и межнуклеозидными связями на основе алкила или циклоалкила, или одной или несколькими гетероатомными межнуклеозидными связями или межнуклеозидными связями на основе гетероциклила с короткой цепью. Они включают остовы, имеющие морфолиновые связи (образованные частично из сахарной части нуклеозида); силоксановые остовы; сульфидные, сульфоксидные и сульфоновые остовы; формацетильные и тиоформацетильные остовы; метиленформацетильные и тиоформацетильные остовы; алкенсодержащие остовы; сульфаматные остовы; метилениминовые и метиленигидразиновые остовы; сульфонатные и сульфонамидные остовы; амидные остовы и другие, имеющие смешанные части из компонентов N, O, S и CH₂. Репрезентативные патенты США, в которых изложено получение указанных выше олигонуклеозидов, включают без ограничения патенты США

№№ 5034506; 5166315; 5185444; 5214134; 5216141; 5235033; 564562; 5264564; 5405938; 5434257; 5466677; 5470967; 5489677; 5541307; 5561225; 5596086; 5602240; 5608046; 5610289; 5618704; 5623070; 5663312; 5633360; 5677437 и 5677439, полное содержание каждой из которых настоящим включено в данный документ посредством ссылки.

В других вариантах осуществления подходящие миметики РНК рассматриваются для применения в TREM, в которых и сахар, и межнуклеозидная связь, т. е. остов, нуклеотидных звеньев заменены на новые группы. Звенья оснований сохраняются для гибридизации с подходящим соединением, представляющим собой нуклеиновую кислоту-мишень. Одно такое олигомерное соединение, миметик РНК, который, как было показано, обладает превосходными свойствами гибридизации, называется пептидной нуклеиновой кислотой (PNA). В соединениях PNA сахарный остов РНК заменен на амидосодержащий остов, в частности, аминоэтилглициновый остов. Нуклеиновые основания сохраняются и связаны непосредственно или опосредованно с атомами азота амидной части остова. Репрезентативные патенты США, в которых изложено получение соединений PNA включают без ограничения патенты США №№ 5539082; 5714331 и 5719262, полное содержание каждого из которых настоящим включено в данный документ посредством ссылки. Дополнительные соединения PNA, подходящие для применения в TREM по настоящему изобретению, описаны, например, в Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500.

Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении, включают TREM с фосфотиоатными остовами и одигонуклеозидами с гетероатомными остовами, и, в частности, $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-O-CH}_2\text{-}$ [известный как метилен(метилямино) или MMI остов], $\text{-CH}_2\text{-O-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$ и $\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ [где нативный фосфодиэфирный остов представлен в виде $\text{-O-P-O-CH}_2\text{-}$] из упомянутого выше патента США № 5489677 и амидные остовы из упомянутого выше патента США № 5602240. В некоторых вариантах осуществления TREM, описанные в данном документе, имеют структуры морфолинового остова из упомянутого выше патента США № 5034506.

TREM, описанные в данном документе, могут содержать в 2'-положении одно из следующего: OH; F; O-, S- или N-алкил; O-, S- или N-алкенил; O-, S- или N-алкинил; или O-алкил-O-алкил, где алкил, алкенил и алкинил могут представлять собой замещенный или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкил или $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -алкенил и алкинил. Иллюстративные подходящие модификации включают $\text{O}[(\text{CH}_2)_n\text{O}]_m\text{CH}_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{ONH}_2$ и $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{ON}[(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3]_2$, где n и m составляют от 1 до приблизительно 10. В других вариантах осуществления TREM могут включать в 2'-положении одно из следующего: низший $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -алкил, замещенный низший алкил, алкарил, аралкил, O-алкарил или O-аралкил, SH, SCH₃, OCN, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, SOCH₃, SO₂CH₃, ONO₂, NO₂, N₃, NH₂, гетероциклоалкил, гетероциклоалкарил, аминокламино, полиалкиламино, замещенный силил, РНК-расщепляющая группа, репортерная группа, интеркалятор, группа для улучшения фармакокинетических свойств TREM или группа для улучшения фармакодинамических свойств TREM и другие заместители, характеризующиеся

аналогичными свойствами.

В некоторых вариантах осуществления модификация включает 2'-метоксиэтокси (2'-O-CH₂CH₂OCH₃, также известный как 2'-O-(2-метоксиэтил) или 2'-МОЕ) (Martin et al., *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504), т. е. алкоксиалкоксигруппу. Другая иллюстративная модификация представляет собой 2'-диметиламинооксиэтокси, т. е. группу O(CH₂)₂ON(CH₃)₂, также известную как 2'-DMAOE, описанную в примерах в данном документе ниже, и 2'-диметиламиноэтоксиэтокси (также известную в уровне техники как 2'-O-диметиламиноэтоксиэтил или 2'-DMAEOE), т. е. 2'-O-CH₂-O-CH₂-N(CH₃)₂.

Другие модификации включают 2'-метокси (2'-OCH₃), 2'-аминопропокси (2'-OCH₂CH₂CH₂NH₂) и 2'-фтор (2'-F). Аналогичные модификации также можно выполнять в других положениях в пределах TREM, в частности, 3'-положении сахара на 3'-концевом нуклеотиде или в TREM со связями 2'-5' и 5'-положении 5'-концевого нуклеотида. TREM также могут иметь миметики сахаров, такие как циклобутильные структурные единицы вместо пентофуранозильного сахара. Репрезентативные патенты США, в которых изложено получение таких модифицированных сахарных структур, включают без ограничения патенты США №№ 4981957; 5118800; 5319080; 5359044; 5393878; 5446137; 5466786; 5514785; 5519134; 5567811; 5576427; 5591722; 5597909; 5610300; 5627053; 5639873; 5646265; 5658873; 5670633 и 5700920, при этом некоторые из которых имеют общего заявителя с настоящей заявкой. Полное содержание каждого из вышеуказанного включено в данный документ посредством ссылки.

TREM также могут включать модификации или замещения нуклеиновых оснований (часто называемых в данной области техники просто "основание"). Используемые в данном документе "немодифицированные" или "природные" нуклеиновые основания включают пуриновые основания, аденин (A) и гуанин (G), и пиримидиновые основания, тимин (T), цитозин (C) и урацил (U). Модифицированные нуклеиновые основания включают другие синтетические и природные нуклеиновые основания, такие как дезокситимин (dT), 5-метилцитозин (5-me-C), 5-гидроксиметилцитозин, ксантин, гипоксантин, 2-аминоаденин, 6-метил- и другие алкилпроизводные аденина и гуанина, 2-пропил- и другие алкилпроизводные аденина и гуанина, 2-тиоурацил, 2-тиотимин и 2-тиоцитозин, 5-галогенурацил и цитозин, 5-пропинилурацил и цитозин, 6-азоурацил, цитозин и тимин, 5-урацил (псевдоурацил), 4-тиоурацил, 8-галоген-, 8-амино-, 8-тиол-, 8-тиоалкил-, 8-гидроксил- и другие 8-замещенные аденины и гуанины, 5-галоген-, в частности, 5-бром-, 5-трифторметил- и другие 5-замещенные урацилы и цитозины, 7-метилгуанин и 7-метиладенин, 8-азагуанин и 8-азааденин, 7-деазагуанин и 7-дезааденин, а также 3-деазагуанин и 3-дезааденин. Дополнительные нуклеиновые основания включают основания, раскрытые в патенте США № 3687808, основания, раскрытые в *Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine*, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008; основания, раскрытые в *The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering*, pages 858- 859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990, раскрытые Englisch et al., *Angewandte Chemie*, International Edition, 1991, 30, 613, и основания, раскрытые в Sanghvi, Y S., Chapter

15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993. Некоторые из таких нуклеиновых оснований, в частности, применимы для повышения аффинности связывания олигомерных соединений, описанных в настоящем изобретении. Они включают 5-замещенные пиримидины, 6-азапиримидины и N-2-, N-6- и O-6-замещенные пурины, включая 2-аминопропиладенин, 5-пропинилурацил и 5-пропинилцитозин. Было показано, что замещения 5-метилцитозином повышают стабильность дуплекса нуклеиновой кислоты на 0,6-1,2°C (Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278), и они представляют собой иллюстративные замещения оснований, даже более конкретно в комбинации с 2'-О-метоксиэтиловыми модификациями сахаров.

Репрезентативные патенты США, в которых изложено получение определенных из указанных выше модифицированных нуклеиновых оснований, а также других модифицированных нуклеиновых оснований, включают без ограничения вышеупомянутые патенты США №№ 3687808, 4845205; 513030; 5134066; 5175273; 5367066; 5432272; 5457187; 5459255; 5484908; 5502177; 5525711; 5552540; 5587469; 5594121, 5596091; 5614617; 5681941; 5750692; 6015886; 6147200; 6166197; 6222025; 6235887; 6380368; 6528640; 6639062; 6617438; 7045610; 7427672 и 7495088, полное содержание каждого из которых настоящим включено в данном документе посредством ссылки.

TREM также может быть модифицирована с включением одной или нескольких структурных единиц, представляющих собой бициклический сахар. "Бициклический сахар" представляет собой фуранозильное кольцо, модифицированное путем образования мостика между двумя атомами. "Бициклический нуклеозид" ("BNA") представляет собой нуклеозид, имеющий сахарную структурную единицу, содержащую мостик, соединяющий два атома углерода сахарного кольца, за счет чего образуется бициклическая кольцевая система. В некоторых вариантах осуществления мостик соединяет 4'-углерод и 2'-углерод сахарного кольца. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления средство по настоящему изобретению может включать РНК TREM, которая также может быть модифицирована с включением одной или нескольких закрытых нуклеиновых кислот (LNA). Закрытая нуклеиновая кислота представляет собой нуклеотид, имеющий структурную единицу, представляющую собой модифицированную рибозу, в котором рибозная структурная единица содержит дополнительный мостик, соединяющий 2'- и 4'-атомы углерода. Другими словами, LNA представляет собой нуклеотид, содержащий структурную единицу, представляющую собой бициклический сахар, содержащий мостик 4'-CH₂-O-2'. Данная структура эффективно "закрывает" рибозу в структурной 3'-эндоконформации. Было показано, что добавление закрытых нуклеиновых кислот в олигонуклеотидные последовательности повышает их стабильность в сыворотке крови и снижает нецелевые эффекты (Elmen, J. et al, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook, OR. et al, (2007) *Mol Cane Ther* 6(3):833-843; Grunweller, A. et al, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193)

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM,

описанные в данном документе, содержат химическую модификацию, представленную в таблице 5, или их комбинацию.

Таблица 5. Иллюстративные модификации

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

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

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

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

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

6-(алкил)гуанин
6-(метил)гуанин
6-метилгуанозин
7-(алкил)гуанин
7-(деаза)гуанин
7-(метил)гуанин
7-(алкил)гуанин
7-(деаза)гуанин
7-(метил)гуанин
8-(алкил)гуанин
8-(алкинил)гуанин
8-(галоген)гуанин
8-(тиоалкил)гуанин
8-(алкенил)гуанин
8-(алкил)гуанин
8-(алкинил)гуанин
8-(амино)гуанин
8-(галоген)гуанин
8-(гидроксил)гуанин
8-(тиоалкил)гуанин
8-(тиол)гуанин
азагуанин
деазагуанин
N-(метил)гуанин
N-(метил)гуанин
1-метил-6-тиогуанозин
6-метоксигуанозин
6-тио-7-деаза-8-азагуанозин
6-тио-7-деазагуанозин
6-тио-7-метилгуанозин
7-деаза-8-азагуанозин
7-метил-8-оксогуанозин
N2,N2-диметил-6-тиогуанозин

N2-метил-6-тиогуанозин
1-Ме-гуанозин
2'-фтор-N2-изобутилгуанозин
2'-О-метил-N2-изобутилгуанозин
2'-альфа-этинилгуанозин
2'-альфа-трифторметилгуанозин
2'-бета-этинилгуанозин
2'-бета-трифторметилгуанозин
2'-дезоксид-2',2'-дифторгуанозин
2'-дезоксид-2'-альфа-меркаптогуанозин
2'-дезоксид-2'-альфа- тиометоксигуанозин
2'-дезоксид-2'-бета-аминогуанозин
2'-дезоксид-2'-бета-азидогуанозин
2'-дезоксид-2'-бета-бромгуанозин
2'-дезоксид-2'-бета-хлоргуанозин
2'-дезоксид-2'-бета-фторгуанозин
2'-дезоксид-2'-бета-йодгуанозин
2'-дезоксид-2'-бета-меркаптогуанозин
2'-дезоксид-2'-бета-тиометоксигуанозин
4'-азидогуанозин
4'-карбоциклический гуанозин
4'-этинилгуанозин
5'-гомогуанозин
8-бромгуанозин
9-деазагуанозин
N2-изобутилгуанозин
7-метиринозин
аллиламинотимидин
азатимидин
деазатимидин
дезокситимидин
5-пропинилурацил

альфа-тиоуридин
1- (аминоалкиламинокарбонилэтиленил)- 2-(тио)псевдоурацил
1- (аминоалкиламинокарбонилэтиленил)- 2,4-(дитио)псевдоурацил
1- (аминоалкиламинокарбонилэтиленил)- 4-(тио)псевдоурацил
1- (аминоалкиламинокарбонилэтиленил)п севдоурацил
1-(аминокарбонилэтиленил)-2(тио) псевдоурацил
1-(аминокарбонилэтиленил)-2,4- (дитио)псевдоурацил
1-(аминокарбонилэтиленил)-4- (тио)псевдоурацил
1- (аминокарбонилэтиленил)псевдоурацил
1-замещенный 2-(тио)псевдоурацил
1-замещенный 2,4-(дитио)псевдоурацил
1-замещенный 4-(тио)псевдоурацил
1-замещенный псевдоурацил
1- (аминоалкиламинокарбонилэтиленил)- 2-(тио)псевдоурацил
1-метил-3-(3-амино-3- карбоксипропил)псевдоуридин
1-метил-3-(3-амино-3- карбоксипропил)псевдоуридин
1-метил-псевдо-UTP
2-(тио)псевдоурацил

2'-дезоксидеоксиуридин
2'-фторуридин
2-(тио)урацил
2,4-(дитио)псевдоурацил
2'-метил-, 2'-амино-, 2'-азидо-, 2'-фтор- гуанозин
2'-амино-2'-дезоксидеоксиуридин
2'-азидо-2'-дезоксидеоксиуридин
2'-азидодезоксидеоксиуридин
2'-О-метилпсевдоуридин
2'-дезоксидеоксиуридин
2'-фторуридин
2'-дезоксидеокси-2'-альфа-аминоуридин ТР
2'-дезоксидеокси-2'-альфа-азидоуридин ТР
2-метилпсевдоуридин
3-(3-амино-3-карбоксипропил)урацил
4-(тио)псевдоурацил
4-(тио)псевдоурацил
4-(тио)урацил
4-тиоурацил
5-(1,3-дiazol-1-алкил)урацил
5-(2-аминопропил)урацил
5-(аминоалкил)урацил
5-(диметиламиноалкил)урацил
5-(гуанидинийалкил)урацил
5-(метоксикарбонилметил)-2- (тио)урацил
5-(метоксикарбонилметил)урацил
5-(метил)-2-(тио)урацил
5-(метил)-2,4-(дитио)урацил
5-(метил)-4-(тио)урацил
5-(метиламинометил)-2-(тио)урацил
5-(метиламинометил)-2,4-

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

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

5-азауридин
дигидропсевдоуридин
(±)1-(2-гидроксипропил)псевдоуридин
(2R)-1-(2-гидроксипропил)псевдоуридин
(2S)-1-(2-гидроксипропил)псевдоуридин
(E)-5-(2-бромвинил)арауридин
(E)-5-(2-бромвинил)уридин
(Z)-5-(2-бромвинил)арауридин
(Z)-5-(2-бромвинил)уридин
1-(2,2,2-трифторэтил)псевдоуридин
1-(2,2,3,3,3-пентафторпропил)псевдоуридин
1-(2,2-диэтоксиэтил)псевдоуридин
1-(2,4,6-триметилбензил)псевдоуридин
1-(2,4,6-триметилбензил)псевдоуридин
1-(2,4,6-триметилфенил)псевдоуридин
1-(2-амино-2-карбоксиэтил)псевдоуридин
1-(2-амино-этил)псевдоуридин
1-(2-гидроксиэтил)псевдоуридин
1-(2-метоксиэтил)псевдоуридин
1-(3,4-бис-трифторметоксибензил)псевдоуридин
1-(3,4-диметоксибензил)псевдоуридин
1-(3-амино-3-карбоксипропил)псевдоуридин
1-(3-аминопропил)псевдоуридин
1-(3-циклопропилпроп-2-инил)псевдоуридин ТР
1-(4-амино-4-карбоксибутил)псевдоуридин

1-(4-аминобензил)псевдоуридин
1-(4-аминобутил)псевдоуридин
1-(4-аминофенил)псевдоуридин
1-(4-азидобензил)псевдоуридин
1-(4-бромбензил)псевдоуридин
1-(4-хлорбензил)псевдоуридин
1-(4-фторбензил)псевдоуридин
1-(4-йодбензил)псевдоуридин
1-(4-метансульфонилбензил)псевдоуридин
1-(4-метоксибензил)псевдоуридин
1-(4-метоксибензил)псевдоуридин
1-(4-метоксифенил)псевдоуридин
1-(4-метилбензил)псевдоуридин
1-(4-метилбензил)псевдоуридин
1-(4-нитробензил)псевдоуридин
1-(4-нитробензил)псевдоуридин
1-(4-нитрофенил)псевдоуридин
1-(4-тиометоксибензил)псевдоуридин
1-(4-трифторметоксибензил)псевдоуридин
1-(4-трифторметилбензил)псевдоуридин
1-(5-аминопентил)псевдоуридин
1-(6-аминогексил)псевдоуридин
1,6-диметилпсевдоуридин
1-[3-(2-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси}этокси)пропионил]псевдоуридин
1-{3-[2-(2-аминоэтокси)этокси]пропионил} псевдоуридин
1-ацетилпсевдоуридин

1-алкил-6-(1-пропинил)псевдоуридин
1-алкил-6-(2-пропинил)псевдоуридин
1-алкил-6-аллилпсевдоуридин
1-алкил-6-этинилпсевдоуридин
1-алкил-6-гомоаллилпсевдоуридин
1-алкил-6-винилпсевдоуридин
1-аллилпсевдоуридин
1-аминометилпсевдоуридин
1-бензоилпсевдоуридин
1-бензилоксиметилпсевдоуридин
1-бензилпсевдоуридин
1-биотинил-PEG2-псевдоуридин
1-биотинилпсевдоуридин
1-бутилпсевдоуридин
1-цианометилпсевдоуридин
1-циклобутилметилпсевдоуридин
1-циклобутилпсевдоуридин
1-циклогептилметилпсевдоуридин
1-циклогептилпсевдоуридин
1-циклогексилметилпсевдоуридин
1-циклогексилпсевдоуридин
1-циклооктилметилпсевдоуридин
1-циклооктилпсевдоуридин
1-циклопентилметилпсевдоуридин
1-циклопентилпсевдоуридин
1-циклопропилметилпсевдоуридин
1-циклопропилпсевдоуридин
1-этилпсевдоуридин
1-гексилпсевдоуридин
1-гомоаллилпсевдоуридин
1-гидроксиметилпсевдоуридин
1-изопропилпсевдоуридин
1-Ме-2-тиопсевдоуридин

1-Ме-4-тиопсевдоуридин
1-Ме-альфа-тиопсевдоуридин
1-метансульфонилметилпсевдоуридин
1-метоксиметилпсевдоуридинуридин
1-метил-6-(2,2,2-трифторэтил)псевдоуридин
1-метил-6-(4-морфолино)псевдоуридин
1-метил-6-(4-тиоморфолино)псевдоуридин
1-метил-6-(замещенный фенил)псевдоуридин
1-метил-6-аминопсевдоуридин
1-метил-6-азидопсевдоуридин
1-метил-6-бромпсевдоуридин
1-метил-6-бутилпсевдоуридин
1-метил-6-хлорпсевдоуридин
1-метил-6-цианопсевдоуридин
1-метил-6-диметиламинопсевдоуридин
1-метил-6-этоксипсевдоуридин
1-метил-6-этилкарбоксилатпсевдоуридин
1-метил-6-этилпсевдоуридин
1-метил-6-фторпсевдоуридин
1-метил-6-формилпсевдоуридин
1-метил-6-гидроксиаминопсевдоуридин
1-метил-6-гидроксипсевдоуридин
1-метил-6-йодпсевдоуридин
1-метил-6-изопропилпсевдоуридин
1-метил-6-метоксипсевдоуридин
1-метил-6-метиламинопсевдоуридин
1-метил-6-фенилпсевдоуридин
1-метил-6-пропилпсевдоуридин
1-метил-6-трет-бутилпсевдоуридин

1-метил-6-трифторметоксипсевдоуридин
1-метил-6-трифторметилпсевдоуридин
1-морфолинометилпсевдоуридин
1-пентилпсевдоуридинуридин
1-фенилпсевдоуридин
1-пивалоилпсевдоуридин
1-пропаргилпсевдоуридин
1-пропилпсевдоуридин
1-пропинилпсевдоуридин
1-п-толилпсевдоуридин
1-трет-бутилпсевдоуридин
1-тиометоксиметилпсевдоуридин
1-тиоморфолинометилпсевдоуридин
1-трифторацетилпсевдоуридин
1-трифторметилпсевдоуридин
1-винилпсевдоуридин
2,2'-ангидроуридин
2'-бромдезоксиуридин
2'-F-5-метил-2'-дезоксиуридин
2'-ОМе-5-Ме-уридин
2'-ОМе-псевдоуридин
2'-альфа-этинилуридин
2'-альфа-трифторметилуридин
2'-бета-этинилуридин
2'-бета-трифторметилуридин
2'-дезокси-2',2'-дифторуридин
2'-дезокси-2'-а-меркаптоуридин
2'-дезокси-2'-альфа-тиометоксиуридин
2'-дезокси-2'-бета-аминоуридин
2'-дезокси-2'-бета-азидоуридин
2'-дезокси-2'-бета-бромуридин
2'-дезокси-2'-бета-хлоруридин

2'-дезокси-2'-бета-фторуридин
2'-дезокси-2'-бета-йодуридин
2'-дезокси-2'-бета-меркаптоуридин
2'-дезокси-2'-бета-тиометоксиуридин
2-метокси-4-тиоуридин
2-метоксиуридин
2'-О-метил-5-(1-пропинил)уридин
3-алкилпсевдоуридин
4'-азидоуридин
4'-карбоциклический уридин
4'-этинилуридин
5-(1-пропинил)арауридин
5-(2-фуранил)уридин
5-цианоуридин
5-диметиламиноуридин
5'-гомоуридин
5-йод-2'-фтордезоксиуридин
5-фенилэтинилуридин
5-тридейтерометил-6-дейтероуридин
5-трифторметилуридин
5-виниларауридин
6-(2,2,2-трифторэтил)псевдоуридин
6-(4-морфолино)псевдоуридин
6-(4-тиоморфолино)псевдоуридин
6-(замещенный фенил)псевдоуридин
6-аминопсевдоуридин
6-азидопсевдоуридин
6-бромпсевдоуридин
6-бутилпсевдоуридин
6-хлорпсевдоуридин
6-цианопсевдоуридин
6-диметиламинопсевдоуридин
6-этоксипсевдоуридин

6-этилкарбоксилатпсевдоуридин
6-этилпсевдоуридин
6-фторпсевдоуридин
6-формилпсевдоуридин
6-гидроксиаминопсевдоуридин
6-гидроксипсевдоуридин
6-йодпсевдоуридин
6-изопропилпсевдоуридин
6-метоксипсевдоуридин
6-метиламинопсевдоуридин
6-метилпсевдоуридин
6-фенилпсевдоуридин
6-фенилпсевдоуридин
6-пропилпсевдоуридин
6-трет-бутилпсевдоуридин
6-трифторметоксипсевдоуридин
6-трифторметилпсевдоуридин
альфа-тиопсевдоуридин
псевдоуридин-1-(4-метилбензолсульфоновая кислота) TP
псевдоуридин-1-(4-метилбензойная кислота) TP
псевдоуридин 1-[3-(2-этокси)]пропионовая кислота

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

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

Таблица 6. Дополнительные иллюстративные модификации

Название
2-метилтио-N6-(цис-гидроксиизопентенил)аденозин

2-метилтио-N6-метиладенозин
2-метилтио-N6-треонилкарбамоилден

озин
N6-глицинилкарбамоиладенозин
N6-изопентениладенозин
N6-метиладенозин
N6-треонилкарбамоиладенозин
1,2'-О-диметиладенозин
1-метиладенозин
2'-О-метиладенозин
2'-О-рибозиладенозин (фосфат)
2-метиладенозин
2-метилтио-N6 изопентениладенозин
2-метилтио-N6- гидроксинорвалилкарбамоилад енозин
2'-О-метиладенозин
2'-О-рибозиладенозин (фосфат)
изопентениладенозин
N6-(цис- гидроксиизопентенил)аденозин
N6,2'-О-диметиладенозин
N6,2'-О-диметиладенозин
N6,N6,2'-О-триметиладенозин
N6,N6-диметиладенозин
N6-ацетиладенозин
N6- гидроксинорвалилкарбамоиладенозин
N6-метил-N6- треонилкарбамоиладенозин
2-метиладенозин
2-метилтио-N ⁶ -изопентениладенозин
2-тиоцитидин
3-метилцитидин
5-формилцитидин

5-гидроксиметилцитидин
5-метилцитидин
N4-ацетилцитидин
2'-О-метилцитидин
2'-О-метилцитидин
5,2'-О-диметилцитидин
5-формил-2'-О-метилцитидин
лизидин
N4,2'-О-диметилцитидин
N4-ацетил-2'-О-метилцитидин
N4-метилцитидин
N4,N4-диметил-2'-ОМе-цитидин
7-метилгуанозин
N2,2'-О-диметилгуанозин
N2-метилгуанозин
виозин
1,2'-О-диметилгуанозин
1-метилгуанозин
2'-О-метилгуанозин
2'-О-рибозилгуанозин (фосфат)
2'-О-метилгуанозин
2'-О-рибозилгуанозин (фосфат)
7-аминометил-7-деазагуанозин
7-циано-7-деазагуанозин
археозин
метилвиозин
N2,7-диметилгуанозин
N2,N2,2'-О-триметилгуанозин
N2,N2,7-триметилгуанозин
N2,N2-диметилгуанозин
N2, 7,2 '-О-триметилгуанозин
1-метиринозин
инозин

1,2'-О-диметилинозин
2'-О-метилюридин
2'-О-метилюридин
эпоксиквеуозин
галактозилквеуозин
маннозилквеуозин
2'-О-метилуридин
2-тиоуридин
3-метилуридин
5-карбоксиметилуридин
5-гидроксиуридин
5-метилуридин
5-тауринометил-2-тиоуридин
5-тауринометилуридин
дигидроуридин
псевдоуридин
(3-(3-амино-3-карбоксипропил)уридин
1-метил-3-(3-амино-5-карбоксипропил)псевдоуридин
1-метилпсевдоуридин
1-метилпсевдоуридин
2'-О-метилуридин
2'-О-метилпсевдоуридин
2'-О-метилуридин
2-тио-2'-О-метилуридин
3-(3-амино-3-карбоксипропил)уридин
3,2'-О-диметилуридин
3-метилпсевдоуридин
4-тиоуридин
5-(карбоксигидроксиметил)уридин
сложный метиловый эфир 5-(карбоксигидроксиметил)уридина
5,2'-О-диметилуридин

5,6-дигидроуридин
5-аминометил-2-тиоуридин
5-карбамоилметил-2'-О-метилуридин
5-карбамоилметилуридин
5-карбоксигидроксиметилуридин
сложный метиловый эфир 5-карбоксигидроксиметилуридина
5-карбоксиметиламинметил-2'-О-метилуридин
5-карбоксиметиламинметил-2-тиоуридин
5-карбоксиметиламинметил-2-тиоуридин
5-карбоксиметиламинметилуридин
5-карбоксиметиламинметилуридин
5-карбамоилметилуридин
5-метоксикарбонилметил-2'-О-метилуридин
5-метоксикарбонилметил-2-тиоуридин
5-метоксикарбонилметилуридин
5-метоксиуридин
5-метил-2-тиоуридин
5-метиламинметил-2-селеноуридин
5-метиламинметил-2-тиоуридин
5-метиламинметилуридин
5-метилдигидроуридин
5-оксиуксусная кислота-уридин
сложный метиловый эфир уридин-5-оксиуксусной кислоты
N1-метил-псевдоуридин
уридин-5-оксиуксусная кислота
сложный метиловый эфир уридин-5-оксиуксусной кислоты

3-(3-амино-3-карбоксипропил)уридин
5-(изо-пентениламинометил)-2-тиоуридин
5-(изо-пентениламинометил)-2'-О-метилуридин
5-(изо-пентениламинометил)уридин
вибутозин

гидроксивибутозин
изовиозин
пероксивибутозин
недомодифицированный гидроксивибутозин
4-деметилвиозин
алтриол

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

Таблица 7. Дополнительные иллюстративные химические модификации

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

2-оксопиридопиримидин-3-ил
2-пиридион
3-нитропиррол
3-(метил)-7-(пропинил)изокарбостирилил
3-(метил)изокарбостирилил
4-(фтор)-6-(метил)бензимидазол
4-(метил)бензимидазол
4-(метил)индолил
4,6-(диметил)индолил
5-нитроиндол
5-замещенные пиримидины
5-(метил)изокарбостирилил
5-нитроиндол
6-(аза)пиримидин
6-(азо)тимин
6-(метил)-7-(аза)индолил
6-хлорпурин
6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
7-(аминоалкилгидрокси)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)фентиазин-1-ил
7-(аминоалкилгидрокси)-1-(аза)-2-

(тио)-3-(аза) феноксазин-1-ил
7-(аминоалкилгидроксид)-1,3-(диаза)-2-(оксо)феноксазин-1-ил
7-(аминоалкилгидроксид)-1,3-(диаза)-2-(оксо)фентиазин-1-ил
7-(аминоалкилгидроксид)-1,3-(диаза)-2-(оксо)феноксазин-1-ил
7-(аза)индолил
7-(гуанидинийалкилгидроксид)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)феноксазин-1-ил
7-(гуанидинийалкилгидроксид)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)фентиазин-1-ил
7-(гуанидинийалкилгидроксид)-1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)феноксазин-1-ил
7-(гуанидинийалкилгидроксид)-1,3-(диаза)-2-(оксо)феноксазин-1-ил
7-(гуанидинийалкилгидроксид)-1,3-(диаза)-2-(оксо)фентиазин-1-ил
7-(гуанидинийалкилгидроксид)-1,3-(диаза)-2-(оксо)феноксазин-1-ил
7-(пропинил)изокарбостирлил
7-(пропинил)изокарбостирлил, пропинил-7-(аза)индолил
7-деазаинозинил
7-замещенный 1-(аза)-2-(тио)-3-(аза)феноксазин-1-ил
7-замещенный 1,3-(диаза)-2-(оксо)феноксазин-1-ил
9-(метил)имидазопиридинил
аминоиндолил

антраценил
бис-орто-(аминоалкилгидроксид)-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
бис-орто-замещенный-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
дифтортолил
гипоксантин
имидзопиридинил
инозинил
изокарбостирлил
изогуанозин
N2-замещенные пурины
N6-метил-2-аминопурин
N6-замещенные пурины
N-алкилированное производное
нафталенил
нитробензимидазолил
нитроимидазолил
нитроиндазолил
нитропиразолил
нубуларин
Об-замещенные пурины
О-алкилированное производное
орто-(аминоалкилгидроксид)-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
орто-замещенный-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
оксоформицин ТР
пара-(аминоалкилгидроксид)-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил
пара-замещенный-6-фенилпирролопиримидин-2-он-3-ил

пентаценил
фенантраценил
фенил
пропинил-7-(аза)индолил
пиренил
пиридопиримидин-3-ил
пиридопиримидин-3-ил, 2-оксо-7-аминопиридопиримидин-3-ил
пирролопиримидин-2-он-3-ил
пирролопиримидинил
пирролопиризинил
стилбензил
замещенные 1,2,4-триазолы
тетраценил
туберцидин
ксантин

ксантозин
2-тиозебуларин
5-аза-2-тиозебуларин
7-деаза-2-аминопурин
пиридин-4-оновый рибонуклеозид
2-аминорибозид
формицин А
формицин В
пирролозин
2'-ОН-арааденозин
2'-ОН-арацитидин
2'-ОН-арауридин
2'-ОН-арагуанозин
5-(2-карбометоксивинил)уридин
N6-(19-аминопентаоксанадецил)аденозин

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

Таблица 8. Иллюстративные модификации остова

Название
3'-алкиленфосфонаты
3'-аминофосфорамидат
алкенсодержащие остовы
аминоалкилфосфорамидаты
сложные аминоалкилфосфотриэфиры
боранофосфаты
-CH ₂ -O-N(CH ₃)-CH ₂ -
-CH ₂ -N(CH ₃)-N(CH ₃)-CH ₂ -
-CH ₂ -NH-CH ₂ -
хиральные фосфонаты
хиральные фосфотиоаты
формацетильные и тиоформацетильные

остовы
метилен (метилямино)
метиленформацетильные и тиоформацетильные остовы
метилениминовые и метиленигидразиновые остовы
морфолиновые связи
-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -
олигонуклеозиды с гетероатомной межнуклеозидной связью
фосфинаты
фосфорамидаты
фосфодитиоаты

фосфотиоатные межнуклеозидные связи
фосфотиоаты
фосфотриэфиры
PNA
силоксановые остовы
сульфаматные остовы
сульфидные, сульфоксидные и сульфоновые остовы
сульфонатные и сульфонамидные остовы
тиоалкилфосфонаты
сложные тиоалкилфосфотриэфиры
тиофосфорамидаты
метилфосфонаты
фосфоацетаты
фосфотиоат
затрудненная нуклеиновая кислота (CNA)
2'-О-метил
2'-О-метоксиэтил (MOE)
2'-фтор
закрытая нуклеиновая кислота (LNA)
(S)-затрудненный этил (<i>cEt</i>)
фторгексит-нуклеиновая кислота (FHNA)
5'-фосфотиоат
фосфодиамидат-морфолиновый олигомер (PMO)
трицикло-ДНК (tcDNA)
(S)-5'-С-метил
(E)-винилфосфонат
метилфосфонат
(S)-5'-С-метил с фосфатом
(R)-5'-С-метил с фосфатом
ДНК
(R)-5'-С-метил
GNA (гликолевая нуклеиновая кислота)
алкилфосфонаты

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

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

Таблица 9. Иллюстративные не встречающиеся в природе модификации остова

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

Слитые молекулы на основе TREM, корового фрагмента TREM и фрагмента TREM

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, содержат дополнительный фрагмент, например, структурную единицу для слияния. В варианте осуществления структурная единица для слияния можно применять для очистки, для изменения фолдинга TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM или в качестве нацеливающего фрагмента. В варианте осуществления структурная единица для слияния может предусматривать метку, линкер, может быть расщепляемой или может включать сайт связывания для фермента. В варианте осуществления структурная единица для слияния может располагаться на N-конце TREM или на C-конце TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. В варианте осуществления структурная единица для слияния может кодироваться той же молекулой нуклеиновой кислоты или отличной от той, которая кодирует TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM.

Консенсусная последовательность TREM

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит

консенсусную последовательность формулы I $_{zzz}$, где $_{zzz}$ обозначает любую из двадцати аминокислот, и формула I соответствует молекуле всех видов.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Консенсусная последовательность аланиновой TREM

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

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

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

R₀= отсутствует;

R₁₄, R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₂₆= A, C, G или отсутствует;

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

R₁₁, R₃₅, R₆₅= независимо A, C, U или отсутствуют;

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

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

R₂₄, R₆₉= независимо A, U или отсутствуют;

R₇₀, R₇₁= независимо C или отсутствуют;

R₃, R₄= независимо C, G или отсутствуют;

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

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

R₁₀, R₁₉, R₂₃=независимо G или отсутствуют;

R₂= G, U или отсутствует;

R₈, R₁₈, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

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

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

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

R₀, R₁₈= отсутствуют;

R₁₄, R₂₄, R₅₇=независимо A или отсутствуют;

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

$R_{16}, R_{31}, R_{50}, R_{59}$ = независимо N или отсутствуют;

$R_{11}, R_{32}, R_{37}, R_{41}, R_{43}, R_{45}, R_{49}, R_{65}, R_{66}$ = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_1, R_5, R_9, R_{25}, R_{27}, R_{38}, R_{40}, R_{46}, R_{51}, R_{56}$ = независимо A, G или отсутствуют;

$R_7, R_{22}, R_{29}, R_{42}, R_{44}, R_{53}, R_{63}, R_{72}$ = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_6, R_{35}, R_{69} = независимо A, U или отсутствуют;

$R_{55}, R_{60}, R_{70}, R_{71}$ = независимо C или отсутствуют;

R_3 = C, G или отсутствуют;

R_{12}, R_{36}, R_{48} = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{13}, R_{17}, R_{28}, R_{30}, R_{34}, R_{39}, R_{58}, R_{61}, R_{62}, R_{67}, R_{68}$ = независимо C, U или отсутствуют;

$R_4, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{23}, R_{52}$ = независимо G или отсутствуют;

R_2, R_8, R_{33} = независимо G, U или отсутствуют;

R_{21}, R_{54} = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

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

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

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

R_0, R_{18} = отсутствуют;

$R_{14}, R_{24}, R_{57}, R_{72}$ = независимо A или отсутствуют;

R_{15}, R_{26}, R_{64} = независимо A, C, G или отсутствуют;

R_{16}, R_{31}, R_{50} = независимо N или отсутствуют;

$R_{11}, R_{32}, R_{37}, R_{41}, R_{43}, R_{45}, R_{49}, R_{65}, R_{66}$ = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_5, R_9, R_{25}, R_{27}, R_{38}, R_{40}, R_{46}, R_{51}, R_{56}$ = независимо A, G или отсутствуют;

$R_7, R_{22}, R_{29}, R_{42}, R_{44}, R_{53}, R_{63}$ = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_6, R_{35} = независимо A, U или отсутствуют;

$R_{55}, R_{60}, R_{61}, R_{70}, R_{71}$ = независимо C или отсутствуют;

R_{12}, R_{48}, R_{59} = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{13}, R_{17}, R_{28}, R_{30}, R_{34}, R_{39}, R_{58}, R_{62}, R_{67}, R_{68}$ = независимо C, U или отсутствуют;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{23}, R_{52}$ = независимо G или отсутствуют;

R_{33}, R_{36} = независимо G, U или отсутствуют;

$R_8, R_{21}, R_{54}, R_{69}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность аргининовой TREM

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

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

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

$R_{57} = A$ или отсутствует;

R_9, R_{27} = независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{11}, R_{12}, R_{16}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{25}, R_{26}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{37}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{51}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}, R_{71}$ = независимо N или отсутствуют;

R_{13}, R_{17}, R_{41} = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_{19}, R_{20}, R_{24}, R_{40}, R_{56}$ = независимо A, G или отсутствуют;

R_{14}, R_{15}, R_{72} = независимо A, G, U или отсутствуют;

$R_{18} = A, U$ или отсутствуют;

$R_{38} = C$ или отсутствует;

R_{35}, R_{43}, R_{61} = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{28}, R_{55}, R_{59}, R_{60}$ = независимо C, U или отсутствуют;

R_0, R_{10}, R_{52} = независимо G или отсутствуют;

R_8, R_{39} = независимо G, U или отсутствуют;

R_{36}, R_{53}, R_{54} = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

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

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

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

R₁₈= отсутствует;

R₂₄, R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₄₁= A, C или отсутствует;

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

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

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

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

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

R₁₆, R₂₁=независимо A, U или отсутствуют;

R₃₈, R₆₁=независимо C или отсутствуют;

R₃₃, R₄₈=независимо C, G или отсутствуют;

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

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

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

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

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

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

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

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

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

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

R₁₈= отсутствует;

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

R₃₄, R₄₄=независимо A, C или отсутствуют;

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

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

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

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

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

R₁₆= A, U или отсутствует;

R₃₈, R₆₁=независимо C или отсутствуют;

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

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

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

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

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

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

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность аспарагиновой TREM

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

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

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

R₀, R₁₈=отсутствуют;

R₄₁= A или отсутствует;

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

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

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

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

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

R₄₀, R₅₇=независимо A, U или отсутствуют;

R₆₀= C или отсутствует;

R₃₃= C, G или отсутствует;

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

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

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

R₅₄= G, U или отсутствует;

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

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

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

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-

R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

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

R₀, R₁₈=отсутствуют;

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

R₅₉= A, C или отсутствует;

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

R₁₇, R₂₉=независимо N или отсутствуют;

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

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

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

R₄₀, R₅₇=независимо A, U или отсутствуют;

R₅, R₂₈, R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₃₃, R₆₅=независимо C, G или отсутствуют;

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

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

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

R₅₄= G, U или отсутствует;

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

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

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

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

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

R₀, R₁₈=отсутствуют;

$R_{24}, R_{40}, R_{41}, R_{46}, R_{62}$ = независимо А или отсутствуют;

R_{59} = А, С или отсутствует;

R_{14}, R_{56}, R_{66} = независимо А, С, G или отсутствуют;

$R_{11}, R_{26}, R_{42}, R_{55}$ = независимо А, С, U или отсутствуют;

$R_1, R_9, R_{12}, R_{15}, R_{34}, R_{37}, R_{48}, R_{51}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}$ = независимо А, G или отсутствуют;

R_{44}, R_{45}, R_{58} = независимо А, G, U или отсутствуют;

R_{57} = А, U или отсутствует;

R_5, R_{28}, R_{60} = независимо С или отсутствуют;

R_{33}, R_{65} = независимо С, G или отсутствуют;

R_{17}, R_{21}, R_{29} = независимо С, G, U или отсутствуют;

$R_3, R_6, R_{13}, R_{22}, R_{32}, R_{35}, R_{36}, R_{43}, R_{61}, R_{63}, R_{64}, R_{71}$ = независимо С, U или отсутствуют;

$R_7, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{49}, R_{52}, R_{72}$ = независимо G или отсутствуют;

R_{54} = G, U или отсутствует;

$R_2, R_4, R_8, R_{16}, R_{23}, R_{30}, R_{31}, R_{38}, R_{39}, R_{50}, R_{53}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность аспартатной TREM

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

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

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

R_0 = отсутствует;

R_{24}, R_{71} = независимо А, С или отсутствуют;

R_{33}, R_{46} = независимо А, С, G или отсутствуют;

$R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{12}, R_{16}, R_{22}, R_{26}, R_{29}, R_{31}, R_{32}, R_{44}, R_{48}, R_{49}, R_{58}, R_{63}, R_{64}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}$ = независимо N или отсутствуют;

$R_{13}, R_{21}, R_{34}, R_{41}, R_{57}, R_{65}$ = независимо А, С, U или отсутствуют;

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

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

R₃₉= C или отсутствует;

R₅₀,R₆₂=независимо C, G или отсутствуют;

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

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

R₁₉,R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₁= G, U или отсутствует;

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

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

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

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

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

R₀,R₁₇,R₁₈,R₂₃=независимо отсутствуют;

R₉,R₄₀=независимо А или отсутствуют;

R₂₄,R₇₁=независимо А, С или отсутствуют;

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

R₂,R₆,R₆₆=независимо N или отсутствуют;

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

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

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

R₃₉,R₆₁,R₆₂=независимо С или отсутствуют;

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

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

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

$R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{42}, R_{50}, R_{52}$ = независимо G или отсутствуют;

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

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

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

$R_{66} = C, G$ или отсутствует;

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

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

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

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

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

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

Консенсусная последовательность цистеиновой TREM

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

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

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

R₀ =отсутствует;

R₁₄,R₃₉,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₄₁= A, C или отсутствует;

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

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

R₆₅= A, C, U или отсутствует;

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

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

R₁₈,R₃₈,R₅₅=независимо C или отсутствуют;

R₂= C, G или отсутствует;

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

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

R₁,R₁₉=независимо G или отсутствуют;

R₁₇= G, U или отсутствует;

R₈,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{CYS} (SEQ ID NO: 575),

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

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

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

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

R₄₄= A, C или отсутствует;

R₂₇, R₆₂=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁₆= A, C, G, U или отсутствует;

R₃₀, R₇₀=независимо A, C, U или отсутствуют;

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

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

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

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

R₁₃= C, G, U или отсутствует;

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

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

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

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

R₅₉= U или отсутствует;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

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

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

R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

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

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

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

R₄₄,R₇₀=независимо A, C или отсутствуют;

R₆₂= A, C, G или отсутствует;

R₁₆= N или отсутствует;

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

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

R₄,R₁₅=независимо C, G или отсутствуют;

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

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

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

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

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность глутаминовой TREM

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

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

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

R₀,R₁₈=отсутствуют;

R₁₄,R₂₄,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

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

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

$R_{17}, R_{23}, R_{43}, R_{65}, R_{71}$ = независимо А, С, U или отсутствуют;

$R_{15}, R_{40}, R_{51}, R_{52}$ = независимо А, G или отсутствуют;

R_1, R_7, R_{72} = независимо А, G, U или отсутствуют;

$R_3, R_{11}, R_{37}, R_{60}, R_{64}$ = независимо С, G, U или отсутствуют;

$R_{28}, R_{35}, R_{55}, R_{59}, R_{61}$ = независимо С, U или отсутствуют;

R_{10}, R_{19}, R_{20} = независимо G или отсутствуют;

R_{39} = G, U или отсутствует;

$R_8, R_{36}, R_{38}, R_{53}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x$ = N или отсутствует;

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

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

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

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

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

R_0, R_{18}, R_{23} = отсутствуют;

R_{14}, R_{24}, R_{57} = независимо А или отсутствуют;

R_{17}, R_{71} = независимо А, С или отсутствуют;

$R_{25}, R_{26}, R_{33}, R_{44}, R_{46}, R_{56}, R_{69}$ = независимо А, С, G или отсутствуют;

$R_4, R_5, R_{12}, R_{22}, R_{29}, R_{30}, R_{48}, R_{49}, R_{63}, R_{67}, R_{68}$ = независимо N или отсутствуют;

$R_{31}, R_{43}, R_{62}, R_{65}, R_{70}$ = независимо А, С, U или отсутствуют;

$R_{15}, R_{27}, R_{34}, R_{40}, R_{41}, R_{51}, R_{52}$ = независимо А, G или отсутствуют;

$R_2, R_7, R_{21}, R_{45}, R_{50}, R_{58}, R_{66}, R_{72}$ = независимо А, G, U или отсутствуют;

$R_3, R_{13}, R_{32}, R_{37}, R_{42}, R_{60}, R_{64}$ = независимо С, G, U или отсутствуют;

$R_6, R_{11}, R_{28}, R_{35}, R_{55}, R_{59}, R_{61}$ = независимо С, U или отсутствуют;

$R_9, R_{10}, R_{19}, R_{20}$ = независимо G или отсутствуют;

R_1, R_{16}, R_{39} = независимо G, U или отсутствуют;

$R_8, R_{36}, R_{38}, R_{53}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

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

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

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

R_0, R_{18}, R_{23} = отсутствуют;

$R_{14}, R_{24}, R_{41}, R_{57}$ = независимо A или отсутствуют;

R_{17}, R_{71} = независимо A, C или отсутствуют;

$R_5, R_{25}, R_{26}, R_{46}, R_{56}, R_{69}$ = независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_4, R_{22}, R_{29}, R_{30}, R_{48}, R_{49}, R_{63}, R_{68}$ = независимо N или отсутствуют;

$R_{43}, R_{62}, R_{65}, R_{70}$ = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_{15}, R_{27}, R_{33}, R_{34}, R_{40}, R_{51}, R_{52}$ = независимо A, G или отсутствуют;

$R_2, R_7, R_{12}, R_{45}, R_{50}, R_{58}, R_{66}$ = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{31} = A, U или отсутствует;

R_{32}, R_{44}, R_{60} = независимо C, G или отсутствуют;

$R_3, R_{13}, R_{37}, R_{42}, R_{64}, R_{67}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_6, R_{11}, R_{28}, R_{35}, R_{55}, R_{59}, R_{61}$ = независимо C, U или отсутствуют;

$R_9, R_{10}, R_{19}, R_{20}$ = независимо G или отсутствуют;

$R_1, R_{21}, R_{39}, R_{72}$ = независимо G, U или отсутствуют;

$R_8, R_{16}, R_{36}, R_{38}, R_{53}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

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

Консенсусная последовательность глутаматной TREM

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

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

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

R₀=отсутствует;

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

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

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

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

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

R₁₁, R₅₇=независимо A, U или отсутствуют;

R₃₉= C, G или отсутствует;

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

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

R₁₉= G или отсутствует;

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

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

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

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

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

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₁₇, R₄₀=независимо A или отсутствуют;

R₂₆, R₂₇, R₃₄, R₄₃, R₆₈, R₆₉, R₇₁=независимо A, C, G или отсутствуют;

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

R₄₄, R₆₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

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

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

R₂₉, R₅₇=независимо A, U или отсутствуют;

R₆₀= C или отсутствует;

R₃₉= C, G или отсутствует;

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

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

R₁₀, R₁₉=независимо G или отсутствуют;

R₂₂, R₆₄=независимо G, U или отсутствуют;

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

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

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

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

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

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

$R_{14}, R_{27}, R_{40}, R_{71}$ = независимо A или отсутствуют;

R_{44} = A, C или отсутствует;

R_{43} = A, C, G или отсутствует;

$R_1, R_{31}, R_{33}, R_{45}, R_{51}, R_{66}$ = независимо N или отсутствуют;

R_{21}, R_{41} = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_7, R_{24}, R_{25}, R_{50}, R_{52}, R_{56}, R_{63}, R_{68}, R_{70}$ = независимо A, G или отсутствуют;

R_5, R_{46} = независимо A, G, U или отсутствуют;

$R_{29}, R_{57}, R_{67}, R_{72}$ = независимо A, U или отсутствуют;

R_2, R_{39}, R_{60} = независимо C или отсутствуют;

$R_3, R_{12}, R_{20}, R_{26}, R_{34}, R_{69}$ = независимо C, G или отсутствуют;

$R_6, R_{30}, R_{42}, R_{48}, R_{65}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_4, R_{16}, R_{28}, R_{35}, R_{37}, R_{49}, R_{53}, R_{55}, R_{58}, R_{61}, R_{62}$ = независимо C, U или отсутствуют;

$R_9, R_{10}, R_{19}, R_{64}$ = независимо G или отсутствуют;

R_{15}, R_{22}, R_{32} = независимо G, U или отсутствуют;

$R_8, R_{11}, R_{13}, R_{36}, R_{38}, R_{54}, R_{59}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x$ = N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность глициновой TREM

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

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

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

R_0 = отсутствует;

R_{24} = A или отсутствует;

$R_3, R_9, R_{40}, R_{50}, R_{51}$ = независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_4, R_5, R_6, R_7, R_{12}, R_{16}, R_{21}, R_{22}, R_{26}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{41}, R_{42}, R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{58}, R$

$R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{68}$ = независимо N или отсутствуют;

R_{59} = A, C, U или отсутствует;

$R_1, R_{10}, R_{14}, R_{15}, R_{27}, R_{56}$ = независимо A, G или отсутствуют;

R_{20}, R_{25} = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{57}, R_{72} = независимо A, U или отсутствуют;

R_{38}, R_{39}, R_{60} = независимо C или отсутствуют;

R_{52} = C, G или отсутствует;

$R_2, R_{19}, R_{37}, R_{54}, R_{55}, R_{61}, R_{62}, R_{69}, R_{70}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{11}, R_{13}, R_{17}, R_{28}, R_{35}, R_{36}, R_{71}$ = независимо C, U или отсутствуют;

$R_8, R_{18}, R_{23}, R_{53}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x$ = N или отсутствует;

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

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

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

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

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

R_0, R_{18}, R_{23} = отсутствуют;

$R_{24}, R_{27}, R_{40}, R_{72}$ = независимо A или отсутствуют;

R_{26} = A, C или отсутствует;

R_3, R_7, R_{68} = независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_5, R_{30}, R_{41}, R_{42}, R_{44}, R_{49}, R_{67}$ = независимо A, C, G, U или отсутствуют;

R_{31}, R_{32}, R_{34} = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_9, R_{10}, R_{14}, R_{15}, R_{33}, R_{50}, R_{56}$ = независимо A, G или отсутствуют;

$R_{12}, R_{16}, R_{22}, R_{25}, R_{29}, R_{46}$ = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{57} = A, U или отсутствует;

$R_{17}, R_{38}, R_{39}, R_{60}, R_{61}, R_{71}$ = независимо C или отсутствуют;

$R_6, R_{52}, R_{64}, R_{66}$ = независимо C, G или отсутствуют;

$R_2, R_4, R_{37}, R_{48}, R_{55}, R_{65}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{13}, R_{35}, R_{43}, R_{62}, R_{69}$ = независимо C, U или отсутствуют;

$R_1, R_{19}, R_{20}, R_{51}, R_{70}$ = независимо G или отсутствуют;

R_{21}, R_{45}, R_{63} = независимо G, U или отсутствуют;

$R_8, R_{11}, R_{28}, R_{36}, R_{53}, R_{54}, R_{58}, R_{59}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствуют;

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

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

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

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

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

R_0, R_{18}, R_{23} = отсутствуют;

$R_{24}, R_{27}, R_{40}, R_{72}$ = независимо A или отсутствуют;

R_{26} = A, C или отсутствует;

R_3, R_7, R_{49}, R_{68} = независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_5, R_{30}, R_{41}, R_{44}, R_{67}$ = независимо N или отсутствуют;

R_{31}, R_{32}, R_{34} = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_9, R_{10}, R_{14}, R_{15}, R_{33}, R_{50}, R_{56}$ = независимо A, G или отсутствуют;

$R_{12}, R_{25}, R_{29}, R_{42}, R_{46}$ = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{16}, R_{57} = независимо A, U или отсутствуют;

$R_{17}, R_{38}, R_{39}, R_{60}, R_{61}, R_{71}$ = независимо C или отсутствуют;

$R_6, R_{52}, R_{64}, R_{66}$ = независимо C, G или отсутствуют;

R_{37}, R_{48}, R_{65} = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_2, R_4, R_{13}, R_{35}, R_{43}, R_{55}, R_{62}, R_{69}$ = независимо C, U или отсутствуют;

$R_1, R_{19}, R_{20}, R_{51}, R_{70}$ = независимо G или отсутствуют;

$R_{21}, R_{22}, R_{45}, R_{63}$ = независимо G, U или отсутствуют;

$R_8, R_{11}, R_{28}, R_{36}, R_{53}, R_{54}, R_{58}, R_{59}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность гистидиновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{HIS} (SEQ ID NO: 586),

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

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

R_{23} =отсутствует;

R_{14}, R_{24}, R_{57} =независимо A или отсутствуют;

R_{72} = A, C или отсутствует;

$R_9, R_{27}, R_{43}, R_{48}, R_{69}$ =независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_3, R_4, R_5, R_6, R_{12}, R_{25}, R_{26}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{34}, R_{42}, R_{45}, R_{46}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{66}, R_{67}, R_{68}$ =независимо N или отсутствуют;

$R_{13}, R_{21}, R_{41}, R_{44}, R_{65}$ =независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_{40}, R_{51}, R_{56}, R_{70}$ =независимо A, G или отсутствуют;

R_7, R_{32} =независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{55}, R_{60} =независимо C или отсутствуют;

$R_{11}, R_{16}, R_{33}, R_{64}$ =независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_2, R_{17}, R_{22}, R_{28}, R_{35}, R_{53}, R_{59}, R_{61}, R_{71}$ =независимо C, U или отсутствуют;

$R_1, R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{37}, R_{39}, R_{52}$ =независимо G или отсутствуют;

R_0 = G, U или отсутствует;

$R_8, R_{18}, R_{36}, R_{38}, R_{54}$ =независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{HIS} (SEQ ID NO: 587),

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

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

R₀, R₁₇, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₇, R₁₂, R₁₄, R₂₄, R₂₇, R₄₅, R₅₇, R₅₈, R₆₃, R₆₇, R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₃= A, C, U или отсутствует;

R₄, R₄₃, R₅₆, R₇₀=независимо A, G или отсутствуют;

R₄₉= A, U или отсутствует;

R₂, R₂₈, R₃₀, R₄₁, R₄₂, R₄₄, R₄₈, R₅₅, R₆₀, R₆₆, R₇₁=независимо C или отсутствуют;

R₂₅= C, G или отсутствует;

R₉= C, G, U или отсутствует;

R₈, R₁₃, R₂₆, R₃₃, R₃₅, R₅₀, R₅₃, R₆₁, R₆₈=независимо C, U или отсутствуют;

R₁, R₆, R₁₀, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₃₂, R₃₄, R₃₇, R₃₉, R₄₀, R₄₆, R₅₁, R₅₂, R₆₂, R₆₄, R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₁₆= G, U или отсутствует;

R₅, R₁₁, R₂₁, R₂₂, R₂₉, R₃₁, R₃₆, R₃₈, R₅₄, R₅₉, R₆₅=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{HIS} (SEQ ID NO: 588),

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

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

R₀, R₁₇, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₇, R₁₂, R₁₄, R₂₄, R₂₇, R₄₅, R₅₇, R₅₈, R₆₃, R₆₇, R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₃= A, C или отсутствует;

R₄, R₄₃, R₅₆, R₇₀=независимо A, G или отсутствуют;

R₄₉= A, U или отсутствует;

R₂, R₂₈, R₃₀, R₄₁, R₄₂, R₄₄, R₄₈, R₅₅, R₆₀, R₆₆, R₇₁=независимо C или отсутствуют;

R₈, R₉, R₂₆, R₃₃, R₃₅, R₅₀, R₆₁, R₆₈=независимо C, U или отсутствуют;

R₁, R₆, R₁₀, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₃₂, R₃₄, R₃₇, R₃₉, R₄₀, R₄₆, R₅₁, R₅₂, R₆₂, R₆₄, R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₅, R₁₁, R₁₃, R₁₆, R₂₁, R₂₂, R₂₉, R₃₁, R₃₆, R₃₈, R₅₃, R₅₄, R₅₉, R₆₅=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность изолейциновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{ILE} (SEQ ID NO: 589),

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

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

R₂₃=отсутствует;

R₃₈, R₄₁, R₅₇, R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₁, R₂₆=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₀, R₃, R₄, R₆, R₁₆, R₃₁, R₃₂, R₃₄, R₃₇, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₈, R₄₉, R₅₀, R₅₈, R₅₉, R₆₂, R₆₃, R₆₄, R₆₆, R₆₇, R

$_{68}, R_{69}$ = независимо N или отсутствуют;

R_{22}, R_{61}, R_{65} = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_9, R_{14}, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{40}$ = независимо A, G или отсутствуют;

$R_7, R_{25}, R_{29}, R_{51}, R_{56}$ = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{18}, R_{54} = независимо A, U или отсутствуют;

R_{60} = C или отсутствует;

R_2, R_{52}, R_{70} = независимо C, G или отсутствуют;

$R_5, R_{12}, R_{21}, R_{30}, R_{33}, R_{71}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{11}, R_{13}, R_{17}, R_{28}, R_{35}, R_{53}, R_{55}$ = независимо C, U или отсутствуют;

R_{10}, R_{19}, R_{20} = независимо G или отсутствуют;

R_8, R_{36}, R_{39} = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x$ = N или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{IE} (SEQ ID NO: 590),

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

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

R_0, R_{18}, R_{23} = отсутствуют;

$R_{24}, R_{38}, R_{40}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = независимо A или отсутствуют;

R_{26}, R_{65} = независимо A, C или отсутствуют;

R_{58}, R_{59}, R_{67} = независимо N или отсутствуют;

R_{22} = A, C, U или отсутствует;

$R_6, R_9, R_{14}, R_{15}, R_{29}, R_{34}, R_{43}, R_{46}, R_{48}, R_{50}, R_{51}, R_{63}, R_{69}$ = независимо A, G или отсутствуют;

R_{37}, R_{56} = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{54} = A, U или отсутствует;

$R_{28}, R_{35}, R_{60}, R_{62}, R_{71}$ = независимо C или отсутствуют;

R_2, R_{52}, R_{70} = независимо C, G или отсутствуют;

$R_5 = C, G, U$ или отсутствует;

$R_3, R_4, R_{11}, R_{13}, R_{17}, R_{21}, R_{30}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{49}, R_{53}, R_{55}, R_{61}, R_{64}, R_{66} = \text{независимо } C, U \text{ или отсутствуют};$

$R_1, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{31}, R_{68} = \text{независимо } G \text{ или отсутствуют};$

$R_7, R_{12}, R_{32} = \text{независимо } G, U \text{ или отсутствуют};$

$R_8, R_{16}, R_{33}, R_{36}, R_{39} = \text{независимо } U \text{ или отсутствуют};$

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{IE} (SEQ ID NO: 591),

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

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

$R_0, R_{18}, R_{23} = \text{отсутствуют};$

$R_{14}, R_{24}, R_{38}, R_{40}, R_{41}, R_{57}, R_{72} = \text{независимо } A \text{ или отсутствуют};$

$R_{26}, R_{65} = \text{независимо } A, C \text{ или отсутствуют};$

$R_{22}, R_{59} = \text{независимо } A, C, U \text{ или отсутствуют};$

$R_6, R_9, R_{15}, R_{34}, R_{43}, R_{46}, R_{51}, R_{56}, R_{63}, R_{69} = \text{независимо } A, G \text{ или отсутствуют};$

$R_{37} = A, G, U \text{ или отсутствует};$

$R_{13}, R_{28}, R_{35}, R_{44}, R_{55}, R_{60}, R_{62}, R_{71} = \text{независимо } C \text{ или отсутствуют};$

$R_2, R_5, R_{70} = \text{независимо } C, G \text{ или отсутствуют};$

$R_{58}, R_{67} = \text{независимо } C, G, U \text{ или отсутствуют};$

$R_3, R_4, R_{11}, R_{17}, R_{21}, R_{30}, R_{42}, R_{45}, R_{49}, R_{53}, R_{61}, R_{64}, R_{66} = \text{независимо } C, U \text{ или отсутствуют};$

$R_1, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{29}, R_{31}, R_{32}, R_{48}, R_{50}, R_{52}, R_{68} = \text{независимо } G \text{ или отсутствуют};$

$R_7, R_{12} = \text{независимо } G, U \text{ или отсутствуют};$

$R_8, R_{16}, R_{33}, R_{36}, R_{39}, R_{54} = \text{независимо } U \text{ или отсутствуют};$

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

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

Консенсусная последовательность метиониновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{МЕТ} (SEQ ID NO: 592),

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

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

R₀, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₃₈, R₄₀, R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₆₀= A, C или отсутствует;

R₃₃, R₄₈, R₇₀=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₁, R₁₂, R₁₆, R₁₇, R₂₁, R₂₂, R₂₆, R₂₇, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₄₂, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₉, R₅₀, R₅₈, R₆₂, R₆₃, R₆₆, R₆₇, R₆₈, R₆₉, R₇₁=независимо N или отсутствуют;

R₁₈, R₃₅, R₄₁, R₅₉, R₆₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉, R₁₅, R₅₁=независимо A, G или отсутствуют;

R₇, R₂₄, R₂₅, R₃₄, R₅₃, R₅₆=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₇₂= A, U или отсутствует;

R₃₇= C или отсутствует;

R₁₀, R₅₅=независимо C, G или отсутствуют;

R₂, R₁₃, R₂₈, R₄₃, R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃₆, R₆₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₉, R₂₀, R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₈, R₃₉, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{МЕТ} (SEQ ID NO: 593),

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

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

R₀, R₁₈, R₂₂, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₂₄, R₃₈, R₄₀, R₄₁, R₅₇, R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₅₉, R₆₀, R₆₂, R₆₅=независимо A, C или отсутствуют;

R₆, R₄₅, R₆₇=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄= N или отсутствует;

R₂₁, R₄₂=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁, R₉, R₂₇, R₂₉, R₃₂, R₄₆, R₅₁=независимо A, G или отсутствуют;

R₁₇, R₄₉, R₅₃, R₅₆, R₅₈=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₆₃=A, U или отсутствует;

R₃, R₁₃, R₃₇=независимо C или отсутствуют;

R₄₈, R₅₅, R₆₄, R₇₀=независимо C, G или отсутствуют;

R₂, R₅, R₆₆, R₆₈=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁, R₁₆, R₂₆, R₂₈, R₃₀, R₃₁, R₃₅, R₃₆, R₄₃, R₄₄, R₆₁, R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀, R₁₂, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₃₃, R₅₂, R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₇, R₃₄, R₅₀=независимо G, U или отсутствуют;

R₈, R₃₉, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{MET} (SEQ ID NO: 594),

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

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

R₀, R₁₈, R₂₂, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₂₄, R₃₈, R₄₀, R₄₁, R₅₇, R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₅₉, R₆₂, R₆₅=независимо A, C или отсутствуют;

R₆, R₆₇=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄, R₂₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁, R₉, R₂₇, R₂₉, R₃₂, R₄₅, R₄₆, R₅₁=независимо A, G или отсутствуют;

R₁₇, R₅₆, R₅₈=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₄₉, R₅₃, R₆₃=независимо A, U или отсутствуют;

R₃, R₁₃, R₂₆, R₃₇, R₄₃, R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₂, R₄₈, R₅₅, R₆₄, R₇₀=независимо C, G или отсутствуют;

R₅, R₆₆=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁, R₁₆, R₂₈, R₃₀, R₃₁, R₃₅, R₃₆, R₄₂, R₄₄, R₆₁, R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀, R₁₂, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₃₃, R₅₂, R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₇, R₃₄, R₅₀, R₆₈=независимо G, U или отсутствуют;

R₈, R₃₉, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность лейциновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{LEU} (SEQ ID NO: 595),

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

R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

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

R₀=отсутствует;

R₃₈,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₆₀= A, C или отсутствует;

R₁,R₁₃,R₂₇,R₄₈,R₅₁,R₅₆=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂,R₃,R₄,R₅,R₆,R₇,R₉,R₁₀,R₁₁,R₁₂,R₁₆,R₂₃,R₂₆,R₂₈,R₂₉,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₃,R₃₄,R₃₇,R₄₁,R₄₂,R₄₃,R₄₄,
R₄₅,R₄₆,R₄₉,R₅₀,R₅₈,R₆₂,R₆₃,R₆₅,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₁₇,R₁₈,R₂₁,R₂₂,R₂₅,R₃₅,R₅₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁₄,R₁₅,R₃₉,R₇₂=независимо A, G или отсутствуют;

R₂₄,R₄₀=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₅₂,R₆₁,R₆₄,R₇₁=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃₆,R₅₃,R₅₉=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₉= G или отсутствует;

R₂₀= G, U или отсутствует;

R₈,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{LEU} (SEQ ID NO: 596),

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

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

R₀ =отсутствует;

R₃₈,R₅₇,R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₆₀= A, C или отсутствует;

R₄,R₅,R₄₈,R₅₀,R₅₆,R₆₉=независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_6, R_{33}, R_{41}, R_{43}, R_{46}, R_{49}, R_{58}, R_{63}, R_{66}, R_{70}$ = независимо N или отсутствуют;
 $R_{11}, R_{12}, R_{17}, R_{21}, R_{22}, R_{28}, R_{31}, R_{37}, R_{44}, R_{55}$ = независимо A, C, U или отсутствуют;
 $R_1, R_9, R_{14}, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{34}, R_{39}$ = независимо A, G или отсутствуют;
 $R_7, R_{29}, R_{32}, R_{40}, R_{45}$ = независимо A, G, U или отсутствуют;
 R_{25} = A, U или отсутствует;
 R_{13} = C, G или отсутствует;
 $R_2, R_3, R_{16}, R_{26}, R_{30}, R_{52}, R_{62}, R_{64}, R_{65}, R_{67}, R_{68}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;
 $R_{18}, R_{35}, R_{42}, R_{53}, R_{59}, R_{61}, R_{71}$ = независимо C, U или отсутствуют;
 R_{19}, R_{51} = независимо G или отсутствуют;
 R_{10}, R_{20} = независимо G, U или отсутствуют;
 $R_8, R_{23}, R_{36}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;
 $[R_{47}]_x$ = N или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{LEU} (SEQ ID NO: 597),

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

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

R_0 = отсутствует;
 R_{38}, R_{57}, R_{72} = независимо A или отсутствуют;
 R_{60} = A, C или отсутствует;
 $R_4, R_5, R_{48}, R_{50}, R_{56}, R_{58}, R_{69}$ = независимо A, C, G или отсутствуют;
 $R_6, R_{33}, R_{43}, R_{46}, R_{49}, R_{63}, R_{66}, R_{70}$ = независимо N или отсутствуют;
 $R_{11}, R_{12}, R_{17}, R_{21}, R_{22}, R_{28}, R_{31}, R_{37}, R_{41}, R_{44}, R_{55}$ = независимо A, C, U или отсутствуют;
 $R_1, R_9, R_{14}, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{34}, R_{39}$ = независимо A, G или отсутствуют;
 $R_7, R_{29}, R_{32}, R_{40}, R_{45}$ = независимо A, G, U или отсутствуют;
 R_{25} = A, U или отсутствует;
 R_{13} = C, G или отсутствует;

$R_2, R_3, R_{16}, R_{30}, R_{52}, R_{62}, R_{64}, R_{67}, R_{68}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{18}, R_{35}, R_{42}, R_{53}, R_{59}, R_{61}, R_{65}, R_{71}$ = независимо C, U или отсутствуют;

R_{19}, R_{51} = независимо G или отсутствуют;

R_{10}, R_{20}, R_{26} = независимо G, U или отсутствуют;

$R_8, R_{23}, R_{36}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность лизиновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{LYS} (SEQ ID NO: 598),

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

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

R_0 = отсутствует;

R_{14} = A или отсутствует;

R_{40}, R_{41} = независимо A, C или отсутствуют;

R_{34}, R_{43}, R_{51} = независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{11}, R_{12}, R_{16}, R_{21}, R_{26}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}$ = независимо N или отсутствуют;

$R_{13}, R_{17}, R_{59}, R_{71}$ = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_9, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{52}, R_{56}$ = независимо A, G или отсутствуют;

R_{24}, R_{29}, R_{72} = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{18}, R_{57} = независимо A, U или отсутствуют;

R_{10}, R_{33} = независимо C, G или отсутствуют;

R_{42}, R_{61}, R_{64} = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{28}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{53}, R_{55}, R_{60}$ = независимо C, U или отсутствуют;

$R_8, R_{22}, R_{23}, R_{38}, R_{39}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы Π_{Lys} (SEQ ID NO: 599),

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

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

R_0, R_{18}, R_{23} = отсутствуют;

R_{14} = A или отсутствует;

R_{40}, R_{41}, R_{43} = независимо A, C или отсутствуют;

R_3, R_7 = независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_1, R_6, R_{11}, R_{31}, R_{45}, R_{48}, R_{49}, R_{63}, R_{65}, R_{66}, R_{68}$ = независимо N или отсутствуют;

$R_2, R_{12}, R_{13}, R_{17}, R_{44}, R_{67}, R_{71}$ = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_9, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{34}, R_{50}, R_{52}, R_{56}, R_{70}, R_{72}$ = независимо A, G или отсутствуют;

$R_5, R_{24}, R_{26}, R_{29}, R_{32}, R_{46}, R_{69}$ = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{57} = A, U или отсутствует;

R_{10}, R_{61} = независимо C, G или отсутствуют;

$R_4, R_{16}, R_{21}, R_{30}, R_{58}, R_{64}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{28}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{42}, R_{53}, R_{55}, R_{59}, R_{60}, R_{62}$ = независимо C, U или отсутствуют;

R_{33}, R_{51} = независимо G или отсутствуют;

R_8 = G, U или отсутствует;

$R_{22}, R_{38}, R_{39}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x$ = N или отсутствует;

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

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{Lys} (SEQ ID NO: 600),

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

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

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₉, R₁₄, R₃₄, R₄₁=независимо A или отсутствуют;

R₄₀= A, C или отсутствует;

R₁, R₃, R₇, R₃₁=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄₈, R₆₅, R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₂, R₁₃, R₁₇, R₄₄, R₆₃, R₆₆=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₅, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₂₇, R₂₉, R₅₀, R₅₂, R₅₆, R₇₀, R₇₂=независимо A, G или отсутствуют;

R₆, R₂₄, R₃₂, R₄₉=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₁₂, R₂₆, R₄₆, R₅₇=независимо A, U или отсутствуют;

R₁₁, R₂₈, R₃₅, R₄₃=независимо C или отсутствуют;

R₁₀, R₄₅, R₆₁=независимо C, G или отсутствуют;

R₄, R₂₁, R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃₇, R₅₃, R₅₅, R₅₉, R₆₀, R₆₂, R₆₇, R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₃₃, R₅₁=независимо G или отсутствуют;

R₈, R₃₀, R₅₈, R₆₉=независимо G, U или отсутствуют;

R₁₆, R₂₂, R₃₆, R₃₈, R₃₉, R₄₂, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность фенилаланиновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{PHE} (SEQ ID NO: 601),

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

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

R₀, R₂₃=отсутствуют;

R₉, R₁₄, R₃₈, R₃₉, R₅₇, R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₇₁= A, C или отсутствует;

R₄₁, R₇₀=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄, R₅, R₆, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₄, R₄₂, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₈, R₄₉, R₅₈, R₆₂, R₆₃, R₆₆, R₆₇, R₆₈, R₆₉=независимо N или отсутствуют;

R₁₆, R₆₁, R₆₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁₅, R₂₆, R₂₇, R₂₉, R₄₀, R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

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

R₂₂, R₂₄=независимо A, U или отсутствуют;

R₅₅, R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₂, R₃, R₂₁, R₃₃, R₄₃, R₅₀, R₆₄=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₇, R₂₈, R₃₅, R₃₆, R₅₉=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₃₇, R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₁= G, U или отсутствует;

R₈, R₁₈, R₅₃, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{PHE} (SEQ ID NO: 602),

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

R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

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

R₀,R₁₈,R₂₃=отсутствуют;

R₁₄,R₂₄,R₃₈,R₃₉,R₅₇,R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₄₆,R₇₁=независимо A, C или отсутствуют;

R₄,R₇₀=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄₅= A, C, U или отсутствует;

R₆,R₇,R₁₅,R₂₆,R₂₇,R₃₂,R₃₄,R₄₀,R₄₁,R₅₆,R₆₉=независимо A, G или отсутствуют;

R₂₉= A, G, U или отсутствует;

R₅,R₉,R₆₇=независимо A, U или отсутствуют;

R₃₅,R₄₉,R₅₅,R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₂₁,R₄₃,R₆₂=независимо C, G или отсутствуют;

R₂,R₃₃,R₆₈=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃,R₁₁,R₁₂,R₁₃,R₂₈,R₃₀,R₃₆,R₄₂,R₄₄,R₄₈,R₅₈,R₅₉,R₆₁,R₆₆=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₂₅,R₃₇,R₅₁,R₅₂,R₆₃,R₆₄=независимо G или отсутствуют;

R₁,R₃₁,R₅₀=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₆,R₁₇,R₂₂,R₅₃,R₅₄,R₆₅=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{PHE} (SEQ ID NO: 603),

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

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

R₀,R₁₈,R₂₂,R₂₃=отсутствуют;

R₅,R₇,R₁₄,R₂₄,R₂₆,R₃₂,R₃₄,R₃₈,R₃₉,R₄₁,R₅₇,R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₄₆= A, C или отсутствует;

R_{70} = A, C, G или отсутствует;

$R_4, R_6, R_{15}, R_{56}, R_{69}$ = независимо A, G или отсутствуют;

R_9, R_{45} = независимо A, U или отсутствуют;

$R_2, R_{11}, R_{13}, R_{35}, R_{43}, R_{49}, R_{55}, R_{60}, R_{68}, R_{71}$ = независимо C или отсутствуют;

R_{33} = C, G или отсутствует;

$R_3, R_{28}, R_{36}, R_{48}, R_{58}, R_{59}, R_{61}$ = независимо C, U или отсутствуют;

$R_1, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{25}, R_{27}, R_{29}, R_{37}, R_{40}, R_{51}, R_{52}, R_{62}, R_{63}, R_{64}$ = независимо G или отсутствуют;

$R_8, R_{12}, R_{16}, R_{17}, R_{30}, R_{31}, R_{42}, R_{44}, R_{50}, R_{53}, R_{54}, R_{65}, R_{66}, R_{67}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность пролиновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{PRO} (SEQ ID NO: 604),

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

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для R_{pro} представляет собой:

R_0 = отсутствует;

R_{14}, R_{57} = независимо A или отсутствуют;

R_{70}, R_{72} = независимо A, C или отсутствуют;

R_9, R_{26}, R_{27} = независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_4, R_5, R_6, R_{16}, R_{21}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{37}, R_{41}, R_{42}, R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{61}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{66}, R_{67}, R_{68}$ = независимо N или отсутствуют;

R_{35}, R_{65} = независимо A, C, U или отсутствуют;

R_{24}, R_{40}, R_{56} = независимо A, G или отсутствуют;

R_7, R_{25}, R_{51} = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{55}, R_{60} = независимо C или отсутствуют;

R_1, R_3, R_{71} = независимо C, G или отсутствуют;

$R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{69}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{13}, R_{17}, R_{18}, R_{22}, R_{23}, R_{28}, R_{59}$ = независимо C, U или отсутствуют;

$R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{38}, R_{39}, R_{52}$ = независимо G или отсутствуют;

R_2 = независимо G, U или отсутствует;

$R_8, R_{36}, R_{53}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{PRO} (SEQ ID NO: 605),

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

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для R_{pro} представляет собой:

$R_0, R_{17}, R_{18}, R_{22}, R_{23}$ = отсутствуют;

$R_{14}, R_{45}, R_{56}, R_{57}, R_{58}, R_{65}, R_{68}$ = независимо A или отсутствуют;

R_{61} = A, C, G или отсутствует;

R_{43} = N или отсутствует;

R_{37} = A, C, U или отсутствует;

$R_{24}, R_{27}, R_{33}, R_{40}, R_{44}, R_{63}$ = независимо A, G или отсутствуют;

$R_3, R_{12}, R_{30}, R_{32}, R_{48}, R_{55}, R_{60}, R_{70}, R_{71}, R_{72}$ = независимо C или отсутствуют;

$R_5, R_{34}, R_{42}, R_{66}$ = независимо C, G или отсутствуют;

R_{20} = C, G, U или отсутствует;

$R_{35}, R_{41}, R_{49}, R_{62}$ = независимо C, U или отсутствуют;

$R_1, R_2, R_6, R_9, R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{26}, R_{38}, R_{39}, R_{46}, R_{50}, R_{51}, R_{52}, R_{64}, R_{67}, R_{69}$ = независимо G или отсутствуют;

R_{11}, R_{16} = независимо G, U или отсутствуют;

$R_4, R_7, R_8, R_{13}, R_{21}, R_{25}, R_{28}, R_{29}, R_{31}, R_{36}, R_{53}, R_{54}, R_{59}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{PRO} (SEQ ID NO: 606),

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

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

R₀, R₁₇, R₁₈, R₂₂, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₄₅, R₅₆, R₅₇, R₅₈, R₆₅, R₆₈=независимо A или отсутствуют;

R₃₇= A, C, U или отсутствует;

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

R₃, R₅, R₁₂, R₃₀, R₃₂, R₄₈, R₄₉, R₅₅, R₆₀, R₆₁, R₆₂, R₆₆, R₇₀, R₇₁, R₇₂=независимо C или отсутствуют;

R₃₄, R₄₂=независимо C, G или отсутствуют;

R₄₃= C, G, U или отсутствует;

R₄₁= C, U или отсутствует;

R₁, R₂, R₆, R₉, R₁₀, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₆, R₃₃, R₃₈, R₃₉, R₄₄, R₄₆, R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₆₃, R₆₄, R₆₇, R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₁₆= G, U или отсутствует;

R₄, R₇, R₈, R₁₁, R₁₃, R₂₁, R₂₅, R₂₈, R₂₉, R₃₁, R₃₅, R₃₆, R₅₃, R₅₄, R₅₉=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность сериновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{SER} (SEQ ID NO: 607),

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

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

R₀=отсутствует;

R₁₄,R₂₄,R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₄₁= A, C или отсутствует;

R₂,R₃,R₄,R₅,R₆,R₇,R₉,R₁₀,R₁₁,R₁₂,R₁₃,R₁₆,R₂₁,R₂₅,R₂₆,R₂₇,R₂₈,R₃₀,R₃₁,R₃₂,R₃₃,R₃₄,R₃₇,R₄₂,R₄₃,
R₄₄,R₄₅,R₄₆,R₄₈,R₄₉,R₅₀,R₆₂,R₆₃,R₆₄,R₆₅,R₆₆,R₆₇,R₆₈,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₁₈= A, C, U или отсутствует;

R₁₅,R₄₀,R₅₁,R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₁,R₂₉,R₅₈,R₇₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₃₉= A, U или отсутствует;

R₆₀= C или отсутствует;

R₃₈= C, G или отсутствует;

R₁₇,R₂₂,R₂₃,R₇₁=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₈,R₃₅,R₃₆,R₅₅,R₅₉,R₆₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₉,R₂₀=независимо G или отсутствуют;

R₅₂= G, U или отсутствует;

R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{SER} (SEQ ID NO: 608),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-
R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-

R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

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

R₀,R₂₃=отсутствуют;

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

R₄₄= A, C или отсутствует;

R₂₅,R₄₅,R₄₈=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂,R₃,R₄,R₅,R₃₇,R₅₀,R₆₂,R₆₆,R₆₇,R₆₉,R₇₀=независимо N или отсутствуют;

R₁₂,R₂₈,R₆₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉,R₁₅,R₂₉,R₃₄,R₄₀,R₅₆,R₆₃=независимо A, G или отсутствуют;

R₇,R₂₆,R₃₀,R₃₃,R₄₆,R₅₈,R₇₂=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₃₉= A, U или отсутствует;

R₁₁,R₃₅,R₆₀,R₆₁=независимо C или отсутствуют;

R₁₃,R₃₈=независимо C, G или отсутствуют;

R₆,R₁₇,R₃₁,R₄₃,R₆₄,R₆₈=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₃₆,R₄₂,R₄₉,R₅₅,R₅₉,R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀,R₁₉,R₂₀,R₂₇,R₅₁=независимо G или отсутствуют;

R₁,R₁₆,R₃₂,R₅₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₈,R₁₈,R₂₁,R₂₂,R₅₃,R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{SER} (SEQ ID NO: 609),

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

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

R₀,R₂₃=отсутствуют;

$R_{14}, R_{24}, R_{41}, R_{57}, R_{58}$ = независимо А или отсутствуют;

R_{44} = А, С или отсутствуют;

R_{25}, R_{48} = независимо А, С, G или отсутствуют;

$R_2, R_3, R_5, R_{37}, R_{66}, R_{67}, R_{69}, R_{70}$ = независимо N или отсутствуют;

R_{12}, R_{28}, R_{62} = независимо А, С, U или отсутствуют;

$R_7, R_9, R_{15}, R_{29}, R_{33}, R_{34}, R_{40}, R_{45}, R_{56}, R_{63}$ = независимо А, G или отсутствуют;

$R_4, R_{26}, R_{46}, R_{50}$ = независимо А, G, U или отсутствуют;

R_{30}, R_{39} = независимо А, U или отсутствуют;

$R_{11}, R_{17}, R_{35}, R_{60}, R_{61}$ = независимо С или отсутствуют;

R_{13}, R_{38} = независимо С, G или отсутствуют;

R_6, R_{64} = независимо С, G, U или отсутствуют;

$R_{31}, R_{42}, R_{43}, R_{49}, R_{55}, R_{59}, R_{65}, R_{68}, R_{71}$ = независимо С, U или отсутствуют;

$R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{27}, R_{51}, R_{52}$ = независимо G или отсутствуют;

$R_1, R_{16}, R_{32}, R_{72}$ = независимо G, U или отсутствуют;

$R_8, R_{18}, R_{21}, R_{22}, R_{36}, R_{53}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x$ = N или отсутствуют;

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

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

Консенсусная последовательность треониновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{THR} (SEQ ID NO: 610),

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

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

R_0, R_{23} = отсутствуют;

R_{14}, R_{41}, R_{57} = независимо А или отсутствуют;

R_{56}, R_{70} = независимо А, С, G или отсутствуют;

$R_4, R_5, R_6, R_7, R_{12}, R_{16}, R_{26}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{34}, R_{37}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{72}$ = независимо N или отсутствуют;

$R_{13}, R_{17}, R_{21}, R_{35}, R_{61}$ = независимо А, С, U или отсутствуют;

$R_1, R_9, R_{24}, R_{27}, R_{29}, R_{69}$ = независимо А, G или отсутствуют;

R_{15}, R_{25}, R_{51} = независимо А, G, U или отсутствуют;

R_{40}, R_{53} = независимо А, U или отсутствуют;

R_{33}, R_{43} = независимо С, G или отсутствуют;

R_2, R_3, R_{59} = независимо С, G, U или отсутствуют;

$R_{11}, R_{18}, R_{22}, R_{28}, R_{36}, R_{54}, R_{55}, R_{60}, R_{71}$ = независимо С, U или отсутствуют;

$R_{10}, R_{20}, R_{38}, R_{52}$ = независимо G или отсутствуют;

R_{19} = G, U или отсутствует;

R_8, R_{39} = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{THR} (SEQ ID NO: 611),

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

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

R_0, R_{18}, R_{23} = отсутствуют;

R_{14}, R_{41}, R_{57} = независимо А или отсутствуют;

$R_9, R_{42}, R_{44}, R_{48}, R_{56}, R_{70}$ = независимо А, С, G или отсутствуют;

$R_4, R_6, R_{12}, R_{26}, R_{49}, R_{58}, R_{63}, R_{64}, R_{66}, R_{68}$ = независимо N или отсутствуют;

$R_{13}, R_{21}, R_{31}, R_{37}, R_{62}$ = независимо А, С, U или отсутствуют;

$R_1, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{29}, R_{46}, R_{51}, R_{69}$ = независимо А, G или отсутствуют;

$R_7, R_{25}, R_{45}, R_{50}, R_{67}$ = независимо А, G, U или отсутствуют;

R_{40}, R_{53} = независимо А, U или отсутствуют;

R_{35} = С или отсутствует;

R_{33}, R_{43} = независимо С, G или отсутствуют;

$R_2, R_3, R_5, R_{16}, R_{32}, R_{34}, R_{59}, R_{65}, R_{72}$ = независимо С, G, U или отсутствуют;

$R_{11}, R_{17}, R_{22}, R_{28}, R_{30}, R_{36}, R_{55}, R_{60}, R_{61}, R_{71}$ = независимо С, U или отсутствуют;

$R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{38}, R_{52}$ = независимо G или отсутствуют;

R_8, R_{39}, R_{54} = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{THR} (SEQ ID NO: 612),

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

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

R_0, R_{18}, R_{23} = отсутствуют;

$R_{14}, R_{40}, R_{41}, R_{57}$ = независимо A или отсутствуют;

R_{44} = A, C или отсутствует;

$R_9, R_{42}, R_{48}, R_{56}$ = независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_4, R_6, R_{12}, R_{26}, R_{58}, R_{64}, R_{66}, R_{68}$ = независимо N или отсутствуют;

$R_{13}, R_{21}, R_{31}, R_{37}, R_{49}, R_{62}$ = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_1, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{29}, R_{46}, R_{51}, R_{69}$ = независимо A, G или отсутствуют;

$R_7, R_{25}, R_{45}, R_{50}, R_{63}, R_{67}$ = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{53} = A, U или отсутствует;

R_{35} = C или отсутствует;

$R_2, R_{33}, R_{43}, R_{70}$ = независимо C, G или отсутствуют;

$R_5, R_{16}, R_{34}, R_{59}, R_{65}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_3, R_{11}, R_{22}, R_{28}, R_{30}, R_{36}, R_{55}, R_{60}, R_{61}, R_{71}$ = независимо C, U или отсутствуют;

$R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{38}, R_{52}$ = независимо G или отсутствуют;

R_{32} = G, U или отсутствует;

$R_8, R_{17}, R_{39}, R_{54}, R_{72}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

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

Консенсусная последовательность триптофановой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{TRP} (SEQ ID NO: 613),

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

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

R₀= отсутствует;

R₂₄, R₃₉, R₄₁, R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₂, R₃, R₂₆, R₂₇, R₄₀, R₄₈=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄, R₅, R₆, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₄, R₄₂, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₉, R₅₁, R₅₈, R₆₃, R₆₆, R₆₇, R₆₈=независимо N или отсутствуют;

R₁₃, R₁₄, R₁₆, R₁₈, R₂₁, R₆₁, R₆₅, R₇₁=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₁, R₉, R₁₀, R₁₅, R₃₃, R₅₀, R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

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

R₃₇, R₃₈, R₅₅, R₆₀=независимо C или отсутствуют;

R₁₂, R₃₅, R₄₃, R₆₄, R₆₉, R₇₀=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁, R₁₇, R₂₂, R₂₈, R₅₉, R₆₂=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₉, R₂₀, R₅₂=независимо G или отсутствуют;

R₈, R₂₃, R₃₆, R₅₃, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{TRP} (SEQ ID NO: 614),

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

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

R₀, R₁₈, R₂₂, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₂₄, R₃₉, R₄₁, R₅₇, R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₃, R₄, R₁₃, R₆₁, R₇₁=независимо A, C или отсутствуют;

R₆, R₄₄=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂₁= A, C, U или отсутствует;

R₂, R₇, R₁₅, R₂₅, R₃₃, R₃₄, R₄₅, R₅₆, R₆₃=независимо A, G или отсутствуют;

R₅₈= A, G, U или отсутствует;

R₄₆= A, U или отсутствует;

R₃₇, R₃₈, R₅₅, R₆₀, R₆₂=независимо C или отсутствуют;

R₁₂, R₂₆, R₂₇, R₃₅, R₄₀, R₄₈, R₆₇=независимо C, G или отсутствуют;

R₃₂, R₄₃, R₆₈=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁, R₁₆, R₂₈, R₃₁, R₄₉, R₅₉, R₆₅, R₇₀=независимо C, U или отсутствуют;

R₁, R₉, R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₅₀, R₅₂, R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₅, R₈, R₂₉, R₃₀, R₄₂, R₅₁, R₆₄, R₆₆=независимо G, U или отсутствуют;

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

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{TRP} (SEQ ID NO: 615),

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-

R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂,

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

R₀, R₁₈, R₂₂, R₂₃=отсутствуют;

R₁₄, R₂₄, R₃₉, R₄₁, R₅₇, R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₃, R₄, R₁₃, R₆₁, R₇₁=независимо A, C или отсутствуют;

R₆, R₄₄=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₂₁= A, C, U или отсутствует;

R₂, R₇, R₁₅, R₂₅, R₃₃, R₃₄, R₄₅, R₅₆, R₆₃=независимо A, G или отсутствуют;

R₅₈= A, G, U или отсутствует;

R₄₆= A, U или отсутствует;

R₃₇, R₃₈, R₅₅, R₆₀, R₆₂=независимо C или отсутствуют;

R₁₂, R₂₆, R₂₇, R₃₅, R₄₀, R₄₈, R₆₇=независимо C, G или отсутствуют;

R₃₂, R₄₃, R₆₈=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁, R₁₆, R₂₈, R₃₁, R₄₉, R₅₉, R₆₅, R₇₀=независимо C, U или отсутствуют;

R₁, R₉, R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₅₀, R₅₂, R₆₉=независимо G или отсутствуют;

R₅, R₈, R₂₉, R₃₀, R₄₂, R₅₁, R₆₄, R₆₆=независимо G, U или отсутствуют;

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

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность тирозиновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{TYR} (SEQ ID NO: 616),

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

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

R₀ =отсутствует;

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

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{TYR} (SEQ ID NO: 617),

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

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

R_0, R_{18}, R_{23} = отсутствуют;
 $R_7, R_9, R_{14}, R_{24}, R_{26}, R_{34}, R_{39}, R_{57}$ = независимо А или отсутствуют;
 R_{44}, R_{69} = независимо А, С или отсутствуют;
 R_{71} = А, С, G или отсутствует;
 R_{68} = N или отсутствует;
 R_{58} = А, С, U или отсутствует;
 $R_{33}, R_{37}, R_{41}, R_{56}, R_{62}, R_{63}$ = независимо А, G или отсутствуют;

R_6, R_{29}, R_{72} = независимо A, G, U или отсутствуют;
 R_{31}, R_{45}, R_{53} = независимо A, U или отсутствуют;
 $R_{13}, R_{35}, R_{49}, R_{60}$ = независимо C или отсутствуют;
 $R_{20}, R_{48}, R_{64}, R_{67}, R_{70}$ = независимо C, G или отсутствуют;
 $R_1, R_2, R_5, R_{16}, R_{66}$ = независимо C, G, U или отсутствуют;
 $R_{11}, R_{21}, R_{28}, R_{43}, R_{55}, R_{61}$ = независимо C, U или отсутствуют;
 $R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{25}, R_{27}, R_{40}, R_{51}, R_{52}$ = независимо G или отсутствуют;
 $R_3, R_4, R_{30}, R_{32}, R_{42}, R_{46}$ = независимо G, U или отсутствуют;
 $R_8, R_{12}, R_{17}, R_{22}, R_{36}, R_{38}, R_{50}, R_{54}, R_{59}, R_{65}$ = независимо U или отсутствуют;
 $[R_{47}]_x = N$ или отсутствуют;

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{Tyr} (SEQ ID NO: 618),

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

где R представляет собой рибонуклеотидный остаток и в случае консенсусной последовательности молекулы для T_{yr} представляет собой:

R_0, R_{18}, R_{23} = отсутствуют;
 $R_7, R_9, R_{14}, R_{24}, R_{26}, R_{34}, R_{39}, R_{57}, R_{72}$ = независимо A или отсутствуют;
 R_{44}, R_{69} = независимо A, C или отсутствуют;
 R_{71} = A, C, G или отсутствует;
 $R_{37}, R_{41}, R_{56}, R_{62}, R_{63}$ = независимо A, G или отсутствуют;
 R_6, R_{29}, R_{68} = независимо A, G, U или отсутствуют;
 R_{31}, R_{45}, R_{58} = независимо A, U или отсутствуют;
 $R_{13}, R_{28}, R_{35}, R_{49}, R_{60}, R_{61}$ = независимо C или отсутствуют;
 $R_5, R_{48}, R_{64}, R_{67}, R_{70}$ = независимо C, G или отсутствуют;
 R_1, R_2 = независимо C, G, U или отсутствуют;
 $R_{11}, R_{16}, R_{21}, R_{43}, R_{55}, R_{66}$ = независимо C, U или отсутствуют;
 $R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{33}, R_{40}, R_{51}, R_{52}$ = независимо G или отсутствуют;

$R_3, R_4, R_{30}, R_{32}, R_{42}, R_{46}$ = независимо G, U или отсутствуют;

$R_8, R_{12}, R_{17}, R_{22}, R_{36}, R_{38}, R_{50}, R_{53}, R_{54}, R_{59}, R_{65}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность валиновой TREM

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы I_{VAL} (SEQ ID NO: 619),

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

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

R_0, R_{23} = отсутствуют;

R_{24}, R_{38}, R_{57} = независимо A или отсутствуют;

R_9, R_{72} = независимо A, C, G или отсутствуют;

$R_2, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{12}, R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{25}, R_{26}, R_{29}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{37}, R_{41}, R_{42}, R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{61}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}$ = независимо N или отсутствуют;

R_{17}, R_{35}, R_{59} = независимо A, C, U или отсутствуют;

$R_{10}, R_{14}, R_{27}, R_{40}, R_{52}, R_{56}$ = независимо A, G или отсутствуют;

R_1, R_3, R_{51}, R_{53} = независимо A, G, U или отсутствуют;

R_{39} = C или отсутствует;

R_{13}, R_{30}, R_{55} = независимо C, G, U или отсутствуют;

$R_{11}, R_{22}, R_{28}, R_{60}, R_{71}$ = независимо C, U или отсутствуют;

R_{19} = G или отсутствует;

R_{20} = G, U или отсутствует;

$R_8, R_{18}, R_{36}, R_{54}$ = независимо U или отсутствуют;

$[R_{47}]_x = N$ или отсутствует;

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

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

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

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы II_{VAL} (SEQ ID NO: 620),

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

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

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₂₄, R₃₈, R₅₇=независимо A или отсутствуют;

R₆₄, R₇₀, R₇₂=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₁₅, R₁₆, R₂₆, R₂₉, R₃₁, R₃₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₉, R₅₀, R₅₈, R₆₂, R₆₅=независимо N или отсутствуют;

R₆, R₁₇, R₃₄, R₃₇, R₄₁, R₅₉=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉, R₁₀, R₁₄, R₂₇, R₄₀, R₄₆, R₅₁, R₅₂, R₅₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₇, R₁₂, R₂₅, R₃₃, R₅₃, R₆₃, R₆₆, R₆₈=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₆₉= A, U или отсутствует;

R₃₉= C или отсутствует;

R₅, R₆₇=независимо C, G или отсутствуют;

R₂, R₄, R₁₃, R₄₈, R₅₅, R₆₁=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₁₁, R₂₂, R₂₈, R₃₀, R₃₅, R₆₀, R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₉= G или отсутствует;

R₁, R₃, R₂₀, R₄₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₈, R₂₁, R₃₆, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

при условии, что TREM характеризуется одним или обоими из следующих свойств:

не более 15% остатков представляют собой N; или не более 20 остатков отсутствуют.

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит последовательность формулы III_{VAL} (SEQ ID NO: 621),

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

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

R₀, R₁₈, R₂₃=отсутствуют;

R₂₄, R₃₈, R₄₀, R₅₇, R₇₂=независимо A или отсутствуют;

R₂₉, R₆₄, R₇₀=независимо A, C, G или отсутствуют;

R₄₉, R₅₀, R₆₂=независимо N или отсутствуют;

R₁₆, R₂₆, R₃₁, R₃₂, R₃₇, R₄₁, R₄₃, R₅₉, R₆₅=независимо A, C, U или отсутствуют;

R₉, R₁₄, R₂₇, R₄₆, R₅₂, R₅₆, R₆₆=независимо A, G или отсутствуют;

R₇, R₁₂, R₂₅, R₃₃, R₄₄, R₄₅, R₅₃, R₅₈, R₆₃, R₆₈=независимо A, G, U или отсутствуют;

R₆₉= A, U или отсутствует;

R₃₉= C или отсутствует;

R₅, R₆₇=независимо C, G или отсутствуют;

R₂, R₄, R₁₃, R₁₅, R₄₈, R₅₅=независимо C, G, U или отсутствуют;

R₆, R₁₁, R₂₂, R₂₈, R₃₀, R₃₄, R₃₅, R₆₀, R₆₁, R₇₁=независимо C, U или отсутствуют;

R₁₀, R₁₉, R₅₁=независимо G или отсутствуют;

R₁, R₃, R₂₀, R₄₂=независимо G, U или отсутствуют;

R₈, R₁₇, R₂₁, R₃₆, R₅₄=независимо U или отсутствуют;

[R₄₇]_x=N или отсутствует;

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

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

Консенсусная последовательность варибельной области

В варианте осуществления TREM, раскрытая в данном документе, содержит варибельную область в положении R₄₇. В варианте осуществления длина варибельной области составляет 1-271 рибонуклеотид (например, 1-250, 1-225, 1-200, 1-175, 1-150, 1-125, 1-100, 1-75, 1-50, 1-40, 1-30, 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-

18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 10-271, 20-271, 30-271, 40-271, 50-271, 60-271, 70-271, 80-271, 100-271, 125-271, 150-271, 175-271, 200-271, 225-271, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 125, 150, 175, 200, 225, 250 или 271 рибонуклеотид). В варианте осуществления вариабельная область содержит любой один, все или комбинацию аденина, цитозина, гуанина или урацила.

В варианте осуществления вариабельная область содержит последовательность рибонуклеиновой кислоты (РНК), кодируемую последовательностью дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), раскрытой в таблице 4, например, под любым из SEQ ID NO: 452-561, раскрытых в таблице 4.

Таблица 4. Иллюстративные последовательности вариабельной области

	SEQ ID NO	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
1	452	AAAATATAAATATATTTC
2	453	AAGCT
3	454	AAGTT
4	455	AATTCTTCGGAATGT
5	456	AGA
6	457	AGTCC
7	458	CAACC
8	459	CAATC
9	460	CAGC
10	461	CAGGCGGGTTCTGCCCCGCGC
11	462	CATACCTGCAAGGGTATC
12	463	CGACCGCAAGGTTGT
13	464	CGACCTTGCGGTCAT
14	465	CGATGCTAATCACATCGT
15	466	CGATGGTGACATCAT
16	467	CGATGGTTTACATCGT
17	468	CGCCGTAAGGTGT
18	469	CGCCTTAGGTGT
19	470	CGCCTTTCGACGCGT
20	471	CGCTTCACGGCGT
21	472	CGGCAGCAATGCTGT
22	473	CGGCTCCGCCTTC
23	474	CGGGTATCACAGGGTC
24	475	CGGTGCGCAAGCGCTGT

25	476	CGTACGGGTGACCGTACC
26	477	CGTCAAAGACTTC
27	478	CGTCGTAAGACTT
28	479	CGTTGAATAAACGT
29	480	CTGTC
30	481	GGCC
31	482	GGGGATT
32	483	GGTC
33	484	GGTTT
34	485	GTAG
35	486	TAACTAGATACTTTCAGAT
36	487	TACTCGTATGGGTGC
37	488	TACTTTGCGGTGT
38	489	TAGGCGAGTAACATCGTGC
39	490	TAGGCGTGAATAGCGCCTC
40	491	TAGGTCGCGAGAGCGGCGC
41	492	TAGGTCGCGTAAGCGGCGC
42	493	TAGGTGGTTATCCACGC
43	494	TAGTC
44	495	TAGTT
45	496	TATACGTGAAAGCGTATC
46	497	TATAGGGTCAAAAACCTCTATC
47	498	TATGCAGAAATACCTGCATC
48	499	TCCCCATACGGGGGC
49	500	TCCCGAAGGGGTTC
50	501	TCTACGTATGTGGGC
51	502	TCTCATAGGAGTTC
52	503	TCTCCTCTGGAGGC
53	504	TCTTAGCAATAAGGT
54	505	TCTTGTAGGAGTTC
55	506	TGAACGTAAGTTCGC
56	507	TGAACTGCGAGGTTCC
57	508	TGAC
58	509	TGACCGAAAGGTCGT

59	510	TGACCGCAAGGTCGT
60	511	TGAGCTCTGCTCTC
61	512	TGAGGCCTCACGGCCTAC
62	513	TGAGGGCAACTTCGT
63	514	TGAGGGTCATACCTCC
64	515	TGAGGGTGCAAATCCTCC
65	516	TGCCGAAAGGCGT
66	517	TGCCGTAAGGCGT
67	518	TGCGGTCTCCGCGC
68	519	TGCTAGAGCAT
69	520	TGCTCGTATAGAGCTC
70	521	TGGACAATTGTCTGC
71	522	TGGACAGATGTCCGT
72	523	TGGACAGGTGTCCGC
73	524	TGGACGGTTGTCCGC
74	525	TGGACTTGTGGTC
75	526	TGGAGATTCTCTCCGC
76	527	TGGCATAGGCCTGC
77	528	TGGCTTATGTCTAC
78	529	TGGGAGTTAATCCCGT
79	530	TGGGATCTTCCCGC
80	531	TGGGCAGAAATGTCTC
81	532	TGGGCGTTCGCCCCGC
82	533	TGGGCTTCGCCCCGC
83	534	TGGGGGATAACCCCGT
84	535	TGGGGGTTTCCCCGT
85	536	TGGT
86	537	TGGTGGCAACACCGT
87	538	TGGTTTATAGCCGT
88	539	TGTACGGTAATACCGTACC
89	540	TGTCCGCAAGGACGT
90	541	TGTCCTAACGGACGT
91	542	TGTCCTATTAACGGACGT
92	543	TGTCCTTCACGGGCGT

93	544	TGTCTTAGGACGT
94	545	TGTGCGTTAACGCGTACC
95	546	TGTGTCGCAAGGCACC
96	547	TGTTTCGTAAGGACTT
97	548	TTCACAGAAATGTGTC
98	549	TTCCCTCGTGGAGT
99	550	TTCCCTCTGGGAGC
100	551	TTCCCTTGTGGATC
101	552	TTCTTCGGGAGC
102	553	TTCTAGCAATAGAGT
103	554	TTCTCCACTGGGGAGC
104	555	TTCTCGAGAGGGAGC
105	556	TTCTCGTATGAGAGC
106	557	TTTAAGGTTTTCCCTTAAC
107	558	TTTCATTGTGGAGT
108	559	TTTCGAAGGAATCC
109	560	TTTCTTCGGAAGC
110	561	TTGGGGCAACTCAAC

Соответствующие положения нуклеотидов

Чтобы определить, соответствует ли выбранное положение нуклеотида в последовательности-кандидате выбранному положению в эталонной последовательности (например, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 623, SEQ ID NO: 624), выполняют одну или несколько из следующих оценок.

Оценка А

1. Последовательность-кандидата выравнивают с каждой из консенсусных последовательностей в таблицах 9 и 10. Выбирают консенсусную(-ые) последовательность(-и), имеющую наибольшее количество выровненных положений (и имеющую по меньшей мере 60% выровненных положений с последовательностью-кандидатом).

Выравнивание выполняют следующим образом. Последовательность-кандидата и консенсусную последовательность изодекодера из таблиц 10А-10В выравнивают на основе глобального попарного выравнивания, рассчитанного с помощью алгоритма Нидлмана-Вунша при выполнении с оценкой соответствия из таблицы 11, штрафом за несоответствие -1, штрафом за открытие гэпа -1, штрафом за продление гэпа -0,5 и отсутствием штрафа за концевые гэпы. Затем выравнивание с наивысшей общей оценкой выравнивания используют для определения процента сходства между кандидатом и консенсусной последовательностью путем подсчета числа совпадающих положений в выравнивании,

деления его на большее из числа отличных от N оснований в последовательности-кандидате или консенсусной последовательности и умножения результата на 100. В тех случаях, когда несколько выравниваний (кандидата и одной консенсусной последовательности) имеют одинаковую оценку, процент сходства представляет собой наибольший процент сходства, вычисленный из связанных выравниваний. Этот процесс повторяют для последовательности-кандидата с каждой из оставшихся консенсусных последовательностей изодекодера в таблицах 10А-10В, и выбирают выравнивание, приводящее к наибольшему проценту сходства. Если это выравнивание характеризуется процентом сходства, равным или большим 60%, его считают валидным выравниванием и используют для сравнения положений в последовательности-кандидате с положениями в консенсусной последовательности, в противном случае считается, что последовательность-кандидат не выровнена ни с одной из консенсусных последовательностей изодекодера. Если на этом этапе есть связь, все связанные консенсусные последовательности переносят на стадию 2 анализа.

2. Используя выбранную(-ые) на стадии 1 консенсусную(-ые) последовательность(-и), определяют номер положения консенсусной последовательности, которое выравнивают с выбранным положением (например, модифицированным положением) в последовательности-кандидате. Затем номер положения выровненного положения в консенсусной последовательности присваивают выбранному положению в последовательности-кандидате, другими словами, выбранное положение в последовательности-кандидате нумеруют в соответствии с нумерацией консенсусной последовательности. Если имелись связанные консенсусные последовательности с первой стадии, и они дают отличающиеся номера положений на этой стадии 2, то все такие номера положений переносят на стадию 5.

3. Эталонную последовательность выравнивают с консенсусной последовательностью, выбранной на стадии 1. Выравнивание выполняют, как описано на стадии 1.

4. На основе выравнивания на стадии 3 определяют номер положения консенсусной последовательности, которое выравнивают с выбранным положением (например, модифицированным положением) в эталонной последовательности. Затем номер положения выровненного положения в консенсусной последовательности присваивают выбранному положению в эталонной последовательности, другими словами, выбранное положение в эталонной последовательности нумеруют в соответствии с нумерацией консенсусной последовательности. Если на этом этапе есть связь, все связанные консенсусные последовательности переносят на стадию 5 анализа.

5. Если значение номера положения, определенное для эталонной последовательности на стадии 2, совпадает со значением номера положения, определенного для последовательности-кандидата на стадии 4, положения определяют как соответствующие.

Оценка В

Эталонную последовательность (например, последовательность TREM, описанную в данном документе) и последовательность-кандидата выравнивают друг с другом. Выравнивание выполняют следующим образом.

Эталонную последовательность и последовательность-кандидата выравнивают на основе глобального попарного выравнивания, рассчитанного с помощью алгоритма Нидлмана-Вунша при выполнении с оценкой соответствия из таблицы 11, штрафом за несоответствие -1, штрафом за открытие гэпа -1, штрафом за продление гэпа -0,5 и отсутствием штрафа за концевые гэпы. Затем выравнивание с наивысшей общей оценкой выравнивания используют для определения процента сходства между кандидатом и эталонной последовательностью путем подсчета числа совпадающих оснований в выравнивании, деления его на большее из числа отличных от N оснований в последовательности-кандидате или эталонной последовательности и умножения результата на 100. В тех случаях, когда несколько выравниваний имеют одинаковую оценку, процент сходства представляет собой наибольший процент сходства, вычисленный из связанных выравниваний. Если это выравнивание характеризуется процентом сходства, равным или большим 60%, его считают валидным выравниванием и используют для сравнения положений в последовательности-кандидате с положениями в эталонной последовательности, в противном случае считается, что последовательность-кандидат не выровнена с эталонной последовательностью.

Если выбранное положение нуклеотида в эталонной последовательности (например, модифицированное положение) образует пару с выбранным положением нуклеотида (например, модифицированным положением) в последовательности-кандидате, положения определяют как соответствующие.

Оценка C

Последовательности-кандидату присваивают номер положения нуклеотида в соответствии с универсальной системой нумерации тРНК (CtNS), также называемой способом tRNAviz (например, как описано в Lin et al., *Nucleic Acids Research*, 47:W1, pages W542-W547, 2 July 2019), который служит в качестве мировой системы нумерации для молекул тРНК. Выравнивание выполняют следующим образом.

1. Последовательности-кандидату присваивают положение нуклеотида в соответствии со способом tRNAviz. Для новой последовательности, не присутствующей в базе данных tRNAviz, получают нумерацию для наиболее близкой последовательности в базе данных. Например, если TREM отличается по любому данному положению нуклеотида от последовательности в базе данных, применяют нумерацию для тРНК, имеющей последовательность дикого типа в указанном данном положении нуклеотида.

2. Эталонной последовательности присваивают положение нуклеотида в соответствии со способом, описанным в 1.

3. Если значение номера положения, определенное для эталонной последовательности на стадии 1, совпадает со значением номера положения, определенного для последовательности-кандидата на стадии 2, положения определяют как

соответствующие.

Если обнаружено, что выбранное положение в эталонной последовательности и последовательности-кандидате является соответствующим согласно по меньшей мере одной из оценок А, В и С, данные положения соответствуют друг другу. Например, если обнаружено, что два положения являются соответствующими при оценке А, но не соответствуют при оценке В или оценке С, положения определяют как соответствующие. Аналогично, например, если обнаружено, что два положения являются соответствующими при оценке В, но не соответствуют при оценке А или оценке С, положения определяют как соответствующие. В дополнение, например, если обнаружено, что два положения являются соответствующими при оценке С, но не соответствуют при оценке А или оценке В, положения определяют как соответствующие.

Приведенная выше нумерация используется для простоты представления и не подразумевает обязательной последовательности. Если выполняют более одной оценки, их можно выполнять в любом порядке.

Таблица 10А. Консенсусная последовательность, созданная вычислительным путем для каждого изодекодера путем выравнивания представителей семейства изодекодеров

SEQ ID NO.	Аминокислота	Антикодон	Консенсусная последовательность
1200	Ala	AGC	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGC TTGCTTAGCATGCAAGAGGTAGTGGGAT CGATGCCCACATTCTCCA
1201	Ala	CGC	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCA TGCTTCGCATGTATGAGGTCCCGGGTTC GATCCCCGGCATCTCCA
1202	Ala	TGC	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCA TGCTTTGCATGTATGAGGCCCGGGTTC GATCCCCGGCACCTCCA
1203	Arg	ACG	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGT CTGACTACGGATCAGAAGATTCCAGGTT CGACTCCTGGCTGGCTCG
1204	Arg	CCG	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGT CTGATTCCGGATCAGAAGATTGAGGGTT CGAGTCCCTTCGTGGTTCG
1205	Arg	CCT	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCAC TGGCCTCCTAAGCCAGGGATTGTGGGTT CGAGTCCCACCTGGGGTA
1206	Arg	TCG	GACCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGT

			CTGACTTCGGATCAGAAGATTGAGGGTT CGAGTCCCTCCGTGGTCG
1207	Arg	TCT	GGCTCTGTGGCGCAATGGATNAGCGCA TTGGACTTCTAATTCAAAGGTTGCGGGT TCGAGTCCCNCCAGAGTCG
1208	Asn	GTT	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGT TCGGCTGTTAACCGNAAAGGTTGGTGGT TCGAGCCCACCCAGGGACG
1209	Asp	GTC	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCC CGCCTGTCACGCGGGAGACCGGGGTTC GATTCCCCGACGGGGAG
1210	Cys	GCA	GGGGGTATAGCTCAGNGGGTAGAGCAT TTGACTGCAGATCAAGAGGTCCCCGGTT CAAATCCGGGTGCCCCCT
1211	Gln	CTG	GGTTCCATGGTGTAAATGGTNAGCACTCT GGACTCTGAATCCAGCGATCCGAGTTCA AGTCTCGGTGGAACCT
1212	Gln	TTG	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCT GGACTTTGAATCCAGCGATCCGAGTTCA AATCTCGGTGGGACCT
1213	Glu	CTC	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCG GCGCTCTACCGCCGCGGCCCGGGTTCG ATTCCCGGTCAGGGAA
1214	Glu	TTC	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCG GCGCTTTCACCGCNGCGGCCCGGGTTCG ATTCCCGGTCAGGGAA
1215	Gly	CCC	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTC GCCTCCCACGCNGGAGACCCGGGTTCG ATTCCCGGCCAATGCA
1216	Gly	GCC	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTC GCCTGCCACGCGGGAGGCCCGGGTTCG ATTCCCGGCCAATGCA
1217	Gly	TCC	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATAGC TGCCTTCCAAGCAGTTGACCCGGGTTCG

			ATTCCCGGCCAACGCA
1218	Ile	AAT	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGT GGTGCTAATAACGCCAAGGTCGCGGGT TCGATCCCCGTACGGGGCA
1219	Ile	TAT	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGC GGTACTTATAATGCCGAGGTTGTGAGTT CGAGCCTCACCTGGAGCA
1220	Leu	AAG	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCG CTGGATTAAGGCTCCAGTCTCTTCGGGG GCGTGGGTTCGAATCCCACCGCTGCCA
1221	Leu	CAA	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCNTAAGGC GCCAGACTCAAGTTCTGGTCTCCGNATG GAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGA CA
1222	Leu	CAG	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCG CTGCGTTCAGGTCGCAGTCTCCCCTGGA GGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCCTGACA
1223	Leu	TAA	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGT TGGACTTAAGATCCAATGGACAGATGTC CGCGTGGGTTCGAACCCCACTCCTGGTA
1224	Leu	TAG	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCG CTGGATTTAGGCTCCAGTCTCTTCGGNG GCGTGGGTTCGAATCCCACCGCTGCCA
1225	Lys	CTT	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCAT GAGACTCTTAATCTCAGGGTCGTGGGTT CGAGCCCCACGTTGGGCGNNN
1226	Lys	TTT	GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATC AGACTTTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTC AAGTCCCTGTTCAGGCG
1227	Met	CAT	GCCCTCTTAGCGCAGTNGGCAGCGCGTC AGTCTCATAATCTGAAGGTCCTGAGTTC GAGCCTCAGAGAGGGCA
1228	Phe	GAA	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGT TAGACTGAAGATCNTAAAGGTCCCTGGT

			TCAATCCCGGGTTTCGGCA
1229	Pro	AGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTC GCTTAGGATGCGAGAGGTCCCGGGTTC AAATCCCGGACGAGCCC
1230	Pro	CGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTC GCTTCGGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCA AATCCCGGACGAGCCC
1231	Pro	TGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTC GCTTTGGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCA AATCCCGGACGAGCCC
1232	Ser	AGA	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGA TGGACTAGAAATCCATTGGGGTTTCCCC GCGCAGGTTTCAATCCTGCCGACTACG
1233	Ser	CGA	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTT GGACTCGAAATCCAATGGGGTCTCCCCG CGCAGGTTTCAATCCTGCTCACAGCG
1234	Ser	GCT	GACGAGGNNTGGCCGAGTGGTTAAGGC GATGGACTGCTAATCCATTGTGCTCTGC ACGCGTGGGTTCGAATCCCATCCTCGTC G
1235	Ser	TGA	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGA TGGACTTGAAATCCATTGGGGTCTCCCC GCGCAGGTTTCAATCCTGCCGGCTACG
1236	Thr	AGT	GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGC CTGTCTAGTAAACAGGAGATCCTGGGTT CGAATCCCAGCGGGGCCT
1237	Thr	CGT	GGCNCTGTGGCTNAGTNGGNTAAAGCG CCGGTCTCGTAAACCNGGAGATCNTGG GTTCGAATCCCANCNNGGCCT
1238	Thr	TGT	GGCTCCATAGCTCAGNNGGGTTAGAGCA CTGGTCTTGTAAAACCAGGGGTCGCGAGT TCAAATCTCGCTGGGGCCT
1239	Trp	CCA	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCT GACTCCAGATCAGAAGGTTGCGTGTTCA

			AATCACGTCGGGGTCA
1240	Tyr	GTA	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGA GGACTGTAGATCCTTAGGTCGCTGGTTC GATTCCGGCTCGAAGGA
1241	Val	AAC	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTT CGCCTAACACGCGAAAGGTCCCCGGTTC GAAACCGGGCGGAAACA
1242	Val	CAC	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTT CGCCTCACACGCGAAAGGTCCCCGGTTC GAAACCGGGCGGAAACA
1243	Val	TAC	GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCACGTC TGCTTTACACGCAGAAGGTCCTGGGTTC GAGCCCCAGTGGAACCA
1244	iMet	CAT	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCT GGGCCCATAACCCAGAGGTCGATGGAT CGAAACCATCCTCTGCTA

Таблица 10В. Консенсусная последовательность, созданная вычислительным путем для каждого изодекодера путем выравнивания представителей семейства изодекодеров

SEQ ID NO	Аминокислота	Антикодон	Консенсусная последовательность
1245	Ala	AGC	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGC TTGCTTAGCATGCAAGAGGTAGTGGGAT CGATGCCACATTCTCCANNN
1246	Ala	CGC	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCA TGCTTCGCATGTATGAGGTCCCGGGTTC GATCCCCGGCATCTCCANNN
1247	Ala	TGC	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCA TGCTTTGCATGTATGAGGCCCGGGTTC GATCCCCGGCACCTCCANNN
1248	Arg	ACG	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGT CTGACTACGGATCAGAAGATTCCAGGTT CGACTCCTGGCTGGCTCGNNN
1249	Arg	CCG	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGT CTGATTCCGGATCAGAAGATTGAGGGTT CGAGTCCCTTCGTGGTCGNNN

1250	Arg	CCT	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCAC TGGCCTCCTAAGCCAGGGATTGTGGGTT CGAGTCCCACCTGGGGTANNN
1251	Arg	TCG	GACCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGT CTGACTTCGGATCAGAAGATTGAGGGTT CGAGTCCCTCCGTGGTCGNNN
1252	Arg	TCT	GGCTCTGTGGCGCAATGGATNAGCGCA TTGGACTTCTAATTCAAAGGTTGCGGGT TCGAGTCCCNCCAGAGTCGNNN
1253	Asn	GTT	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGT TCGGCTGTTAACCGNAAAGGTTGGTGGT TCGAGCCCACCCAGGGACGNNN
1254	Asp	GTC	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCC CGCCTGTCACGCGGGAGACCGGGGTTC GATTCCCCGACGGGGAGNNN
1255	Cys	GCA	GGGGGTATAGCTCAGNGGGTAGAGCAT TTGACTGCAGATCAAGAGGTCCCCGGTT CAAATCCGGGTGCCCCCTNNN
1256	Gln	CTG	GGTTCCATGGTGTAATGGTNAGCACTCT GGACTCTGAATCCAGCGATCCGAGTTCA AGTCTCGGTGGAACCTNNN
1257	Gln	TTG	GGTCCCATGGTGTAATGGTTAGCACTCT GGACTTTGAATCCAGCGATCCGAGTTCA AATCTCGGTGGGACCTNNN
1258	Glu	CTC	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCG GCGCTCTCACCGCCGCGGCCCGGGTTCG ATTCCCGGTCAGGGAANNN
1259	Glu	TTC	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCG GCGCTTTCACCGCNGCGGCCCGGGTTCG ATTCCCGGTCAGGGAANNN
1260	Gly	CCC	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTC GCCTCCCACGCNGGAGACCCGGGTTCG ATTCCCGGCCAATGCANNN
1261	Gly	GCC	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTC

			GCCTGCCACGCGGGAGGCCCGGGTTCG ATTCCCGGCCAATGCANN
1262	Gly	TCC	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATAGC TGCCTTCCAAGCAGTTGACCCGGGTTCG ATTCCCGGCCAACGCANN
1263	Ile	AAT	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGT GGTGCTAATAACGCCAAGGTCGCGGGT TCGATCCCCGTACGGGCCANN
1264	Ile	TAT	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGC GGTACTTATAATGCCGAGGTTGTGAGTT CGAGCCTCACCTGGAGCANN
1265	Leu	AAG	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCG CTGGATTAAGGCTCCAGTCTCTTCGGGG GCGTGGGTTCGAATCCCACCGCTGCCAN NN
1266	Leu	CAA	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCNTAAGGC GCCAGACTCAAGTTCTGGTCTCCGNATG GAGGCGTGGGTTCGAATCCCCTTCTGA CANN
1267	Leu	CAG	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCG CTGCGTTCAGGTCGCAGTCTCCCCTGGA GGCGTGGGTTCGAATCCCCTCCTGACA NNN
1268	Leu	TAA	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGT TGGACTTAAGATCCAATGGACAGATGTC CGCGTGGGTTCGAACCCCTCCTGGTA NNN
1269	Leu	TAG	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCG CTGGATTTAGGCTCCAGTCTCTTCGGNG GCGTGGGTTCGAATCCCACCGCTGCCAN NN
1270	Lys	CTT	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCAT GAGACTCTTAATCTCAGGGTCGTGGGT CGAGCCCCACGTTGGGCGNNNNNN

1271	Lys	TTT	GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATC AGACTTTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTC AAGTCCCTGTTCAGGCGNNN
1272	Met	CAT	GCCCTCTTAGCGCAGTNGGCAGCGCGTC AGTCTCATAATCTGAAGGTCCTGAGTTC GAGCCTCAGAGAGGGCANNN
1273	Phe	GAA	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGT TAGACTGAAGATCNTAAAGGTCCCTGGT TCAATCCCGGGTTTCGGCANNN
1274	Pro	AGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTC GCTTAGGATGCGAGAGGTCCCGGGTTC AAATCCCGGACGAGCCCN
1275	Pro	CGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTC GCTTCGGGTGCGAGAGGTCCCGGGTCA AATCCCGGACGAGCCCN
1276	Pro	TGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTC GCTTTGGGTGCGAGAGGTCCCGGGTCA AATCCCGGACGAGCCCN
1277	Ser	AGA	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGA TGGACTAGAAATCCATTGGGGTTTCCCC GCGCAGGTTCGAATCCTGCCGACTACGN NN
1278	Ser	CGA	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTT GGACTCGAAATCCAATGGGGTCTCCCCG CGCAGGTTCGAATCCTGCTCACAGCGNN N
1279	Ser	GCT	GACGAGGNNTGGCCGAGTGGTTAAGGC GATGGACTGCTAATCCATTGTGCTCTGC ACGCGTGGGTTCGAATCCCATCCTCGTC GNNN
1280	Ser	TGA	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGA TGGACTTGAAATCCATTGGGGTCTCCCC GCGCAGGTTCGAATCCTGCCGGCTACGN NN

1281	Thr	AGT	GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGC CTGTCTAGTAAACAGGAGATCCTGGGTT CGAATCCCAGCGGGGCCTNNN
1282	Thr	CGT	GGCNCTGTGGCTNAGTNGGNTAAAGCG CCGGTCTCGTAAACCNGGAGATCNTGG GTTCGAATCCCANCNNGGGCCTNNN
1283	Thr	TGT	GGCTCCATAGCTCAGNNGGGTTAGAGCA CTGGTCTTGTAACCAGGGGTCGCGAGT TCAAATCTCGCTGGGGCCTNNN
1284	Trp	CCA	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCT GACTCCAGATCAGAAGGTTGCGTGTTC AATCACGTCGGGGTCANNN
1285	Tyr	GTA	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGA GGACTGTAGATCCTTAGGTCGCTGGTTC GATTCCGGCTCGAAGGANNN
1286	Val	AAC	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTT CGCCTAACACGCGAAAGGTCCCCGGTTC GAAACCGGGCGGAAACANNN
1287	Val	CAC	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTT CGCCTCACACGCGAAAGGTCCCCGGTTC GAAACCGGGCGGAAACANNN
1288	Val	TAC	GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCACGTC TGCTTTACACGCAGAAGGTCCTGGGTTC GAGCCCCAGTGGAACCANNN
1289	iMet	CAT	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCT GGGCCCATAACCCAGAGGTCGATGGAT CGAAACCATCCTCTGCTANNN

Таблица 11. Значения оценки выравнивания

Ряд	Нуклеотид-кандидат	Эталонный нуклеотид	Оценка соответствия
1	A	A	1
2	T	T	1
3	U	T	1
4	C	C	1

5	G	G	1
6	A	N	0
7	T	N	0
8	C	N	0
9	G	N	0
10	N	A	0
11	N	T	0
12	N	C	0
13	N	G	0
14	N	N	0

Способ получения TREM, коровых фрагментов TREM и фрагментов TREM

Способы синтеза олигонуклеотидов известны из уровня техники и могут быть использованы для получения TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, раскрытых в данном документе. Например, TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM можно синтезировать с использованием твердофазного синтеза или синтеза в жидкой фазе.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, полученные в соответствии со способом синтеза, раскрытым в данном документе, имеют другой профиль модификаций по сравнению с TREM, экспрессированной и выделенной из клетки, или по сравнению со встречающейся в природе tPHK.

Иллюстративный способ получения синтетической TREM с помощью химических реакций на основе сложного 5'-силил-2'-ортоэфира (2'-ACE) представлены в примере 3. Способ, представленный в примере 3, также можно применять для получения синтетического корового фрагмента TREM или синтетического фрагмента TREM. Дополнительные способы синтеза раскрыты в Hartsel SA et al., (2005) *Oligonucleotide Synthesis*, 033-050, полное содержание которой настоящим включено посредством ссылки.

Композиция на основе TREM

В варианте осуществления композиция на основе TREM, например, фармацевтическая композиция на основе TREM, содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Иллюстративные вспомогательные вещества включают вещества, которые представлены в Базе данных вспомогательных веществ FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.Cfm>).

В варианте осуществления композиция на основе TREM, например, фармацевтическая композиция на основе TREM, содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или 150 граммов TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. В варианте осуществления композиция на основе TREM, например, фармацевтическая композиция на основе TREM, содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50 или 100 миллиграммов TREM, корового фрагмента

TREM или фрагмента TREM.

В варианте осуществления композиция на основе TREM, например, фармацевтическая композиция на основе TREM, содержит по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 99% по массе сухого вещества TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM.

В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит по меньшей мере 1×10^6 молекул TREM, по меньшей мере 1×10^7 молекул TREM, по меньшей мере 1×10^8 молекул TREM или по меньшей мере 1×10^9 молекул TREM.

В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит по меньшей мере 1×10^6 молекул корового фрагмента TREM, по меньшей мере 1×10^7 молекул корового фрагмента TREM, по меньшей мере 1×10^8 молекул корового фрагмента TREM или по меньшей мере 1×10^9 молекул корового фрагмента TREM.

В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит по меньшей мере 1×10^6 молекул фрагмента TREM, по меньшей мере 1×10^7 молекул фрагмента TREM, по меньшей мере 1×10^8 молекул фрагмента TREM или по меньшей мере 1×10^9 молекул фрагмента TREM.

В варианте осуществления композиция на основе TREM, полученная с помощью любого из раскрытых в данном документе способов получения, может быть загружена аминокислотой с использованием реакции загрузки *in vitro*, известной в данной области техники.

В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит один или несколько видов TREM, коровых фрагментов TREM или фрагментов TREM. В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит один вид TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит первый вид TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM и второй вид TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. В варианте осуществления композиция на основе TREM содержит X видов TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, где X=2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM характеризуются по меньшей мере 70, 75, 80, 85, 90 или 95 или характеризуются 100% идентичностью с последовательностью, кодируемой нуклеиновой кислотой из таблицы 1.

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

Композиция на основе TREM может быть составлена в качестве жидкой композиции, в качестве лиофилизированной композиции или в качестве замороженной композиции.

В некоторых вариантах осуществления композиция на основе TREM может быть составлена таким образом, чтобы она подходила для фармацевтического применения, например, фармацевтическая композиция на основе TREM. В варианте осуществления фармацевтическая композиция на основе TREM практически не содержит материалов

и/или реагентов, используемых для выделения и/или очистки TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM.

В некоторых вариантах осуществления композиция на основе TREM может быть составлена с водой для инъекций. В некоторых вариантах осуществления композиция на основе TREM, составленная с водой для инъекций, пригодна для фармацевтического применения, например, предусматривает фармацевтическую композицию на основе TREM.

Определение характеристик TREM

TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM или композицию на основе TREM, например, фармацевтическую композицию на основе TREM, полученную любым из способов, раскрытых в данном документе, можно оценить в отношении характеристики, ассоциированной с TREM, коровым фрагментом TREM или фрагментом TREM или композицией на основе TREM, такой как чистота, стерильность, концентрация, структура или функциональная активность TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM. Любую из вышеупомянутых характеристик можно оценить путем определения значения характеристики, например, путем оценки или тестирования TREM, корового фрагмента TREM, или фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или промежуточного продукта при получении композиции на основе TREM. Данное значение также можно сравнить со стандартным или эталонным значением. С учетом оценки композицию на основе TREM можно классифицировать, например, как готовую к выпуску, соответствующую производственному стандарту для испытаний на людях, соответствующую стандартам ISO, соответствующую стандартам cGMP или соответствующую другим фармацевтическим стандартам. С учетом оценки композицию на основе TREM можно подвергнуть дальнейшей обработке, например, ее можно разделить на аликвоты, например, на количества разовой или многократной дозы, поместить в контейнер, например, во флакон для конечного применения, упаковать, отгрузить или запустить в продажу. В вариантах осуществления с учетом оценки одну или несколько характеристик можно модулировать, обрабатывать или повторно обрабатывать для оптимизации композиции на основе TREM. Например, композицию на основе TREM можно модулировать, обрабатывать или повторно обрабатывать, чтобы (i) повысить чистоту композиции на основе TREM; (ii) уменьшить количество фрагментов в композиции; (iii) уменьшить количество эндотоксинов в композиции; (iv) увеличить трансляционную активность композиции *in vitro*; (v) увеличить концентрацию TREM в композиции или (vi) инактивировать или удалить любые вирусные загрязнители, присутствующие в композиции, например, путем снижения pH композиции или путем фильтрации.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) характеризуется чистотой, составляющей по меньшей мере 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99%, т. е. по массе.

В варианте осуществления TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) содержит менее 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25% фрагментов TREM относительно полноразмерных TREM.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) характеризуется низким уровнем или отсутствием эндотоксинов, например, отрицательный результат, измеренный в тесте с лизатом амебоцитов мечехвоста (LAL).

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) характеризуется трансляционной активностью *in vitro*, например, как измерено в анализе, описанном в примерах 12-13.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) характеризуется концентрацией TREM, составляющей по меньшей мере 0,1 нг/мл, 0,5 нг/мл, 1 нг/мл, 5 нг/мл, 10 нг/мл, 50 нг/мл, 0,1 мкг/мл, 0,5 мкг/мл, 1 мкг/мл, 2 мкг/мл, 5 мкг/мл, 10 мкг/мл, 20 мкг/мл, 30 мкг/мл, 40 мкг/мл, 50 мкг/мл, 60 мкг/мл, 70 мкг/мл, 80 мкг/мл, 100 мкг/мл, 200 мкг/мл, 300 мкг/мл, 500 мкг/мл, 1000 мкг/мл, 5000 мкг/мл, 10000 мкг/мл или 100000 мкг/мл.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) являются стерильными, например, композиция или препарат поддерживает рост менее 100 жизнеспособных микроорганизмов при тестировании в асептических условиях, композиция или препарат соответствует стандарту USP <71> и/или композиция или препарат соответствует стандарту USP <85>.

В варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM (например, композиция на основе TREM или промежуточный продукт при получении композиции на основе TREM) характеризуется неопределяемым уровнем вирусных загрязнений, например, отсутствием вирусных загрязнений. В варианте осуществления любой вирусный загрязнитель, например остаточный вирус, присутствующий в композиции, инактивируют или удаляют. В варианте осуществления любой вирусный загрязнитель, например остаточный вирус, инактивируют, например, путем снижения pH композиции. В варианте осуществления любой вирусный загрязнитель, например остаточный вирус, удаляют, например, с помощью фильтрации или других способов, известных в данной области.

Введение TREM

Любую композицию на основе TREM или фармацевтическую композицию, описанные в данном документе, можно вводить в клетку, ткань или субъекту, например, путем прямого введения в клетку, ткань и/или орган *in vitro*, *ex-vivo* или *in vivo*. Введение

in vivo можно осуществлять, например, местным, системным и/или парентеральным путем, например, внутривенным, подкожным, внутрибрюшинным, интратекальным, внутримышечным, офтальмологическим, назальным, урогенитальным, внутрикожным, чрескожным, энтеральным, интравитреальным, интрацеребральным, интратекальным или эпидуральным.

Векторы и носители

В некоторых вариантах осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM или композиция на основе TREM, описанные в данном документе, доставляют в клетки, например, клетки млекопитающих или клетки человека, с использованием вектора. Вектор может представлять собой, например, плазмиду или вирус. В некоторых вариантах осуществления доставку осуществляют in vivo, in vitro, ex vivo или in situ. В некоторых вариантах осуществления вирус представляет собой аденоассоциированный вирус (AAV), лентивирус, аденовирус. В некоторых вариантах осуществления систему или компоненты системы доставляют в клетки с помощью вирусоподобной частицы или виросомы. В некоторых вариантах осуществления для доставки применяют более одного вируса, вирусоподобной частицы или виросомы.

Носители

TREM, композиция на основе TREM или фармацевтическая композиция на основе TREM, описанные в данном документе, могут содержать носитель, могут быть составлены с ним или могут быть доставлены в нем.

Вирусные векторы

Носителем может быть вирусный вектор (например, вирусный вектор, содержащий последовательность, кодирующую TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM). Вирусный вектор можно вводить в клетку или субъекту (например, субъекту-человеку или животной модели) для доставки TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, композиции на основе TREM или фармацевтической композиции на основе TREM. Вирусный вектор можно вводить системно или локально (например, путем инъекции). Вирусные геномы обеспечивают богатый источник векторов, которые можно применять для эффективной доставки экзогенных генов в клетку млекопитающего. Вирусные геномы известны в данной области как векторы, применимые для доставки, поскольку полинуклеотиды, содержащиеся в пределах таких геномов, как правило, включаются в ядерный геном клетки млекопитающего за счет генерализованной или специализированной трансдукции. Эти процессы происходят как часть естественного цикла репликации вируса и не требуют добавления белков или реагентов, чтобы индуцировать интеграцию генов. Примеры вирусных векторов включают ретровирус (например, вектор на основе вируса семейства Retroviridae), аденовирус (например, Ad5, Ad26, Ad34, Ad35 и Ad48), парвовирус (например, аденоассоциированные вирусы), коронавирусы, вирусы с отрицательно-полярной нитью РНК, такие как ортомиксовирус (например, вирус гриппа), рабдовирус (например, вирус бешенства и вирус везикулярного стоматита), парамиксовирус (например, вирус кори и Сендай), вирусы с положительно-полярной нитью РНК, такие как пикорнавирус и

альфавирус, и вирусы с двухнитевой ДНК, включая аденовирус, вирус герпеса (например, вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса с дефицитом репликации) и поксвирус (например, осповакцину, модифицированную осповакцину Анкара (MVA), оспу кур и оспу канареек). Другие вирусы включают, например, вирус Норуолка, тогавирус, флавивирус, реовирусы, паповавирус, гепаднавирус, вирус папилломы человека, спумавирус человека и вирус гепатита. Примеры ретровирусов включают: вирус лейкоза-саркомы птиц, вирусы птиц С-типа, вирусы млекопитающих С-типа, В-типа, вирусы D-типа, онкоретровирусы, группы HTLV-BLV, лентивирусы, альфаретровирусы, гаммаретровирусы, спумавирусы (Coffin, J. M., *Retroviridae: The viruses and their replication*, Virology (Third Edition) Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996). Другие примеры включают вирусы лейкоза мышей, вирусы саркомы мышей, вирус опухоли молочной железы мышей, вирус лейкоза крупного рогатого скота, вирус лейкоза кошек, вирус саркомы кошек, вирус лейкоза птиц, вирус Т-клеточного лейкоза человека, эндогенный вирус бабуинов, вирус лейкоза гиббонов, вирус обезьян Мейсона Пфайзера, вирус иммунодефицита обезьян, вирус саркомы обезьян, вирус саркомы Рауса и лентивирусы. Другие примеры векторов описаны, например, в патенте США № 5801030, идеи которого включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления систему или компоненты системы доставляют в клетки с помощью вирусоподобной частицы или виросомы.

Носители на основе клеток и везикул

TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, композицию на основе TREM или фармацевтическую композицию на основе TREM, описанные в данном документе, можно вводить в клетку в везикуле или другом носителе на основе мембран.

В вариантах осуществления TREM, коровый фрагмент TREM, или фрагмент TREM, или композицию на основе TREM, или фармацевтическую композицию на основе TREM, описанные в данном документе, вводят в клетку, везикулу или другой носитель на основе мембран, или посредством их. В одном варианте осуществления TREM, коровый фрагмент TREM, фрагмент TREM, или композицию на основе TREM, или фармацевтическую композицию на основе TREM можно составить в липосомах или других подобных везикулах. Липосомы представляют собой сферические везикулярные структуры, состоящие из одно- или многослойного липидного бислоя, окружающего внутренние водные компартменты, и относительно непроницаемого внешнего липофильного фосфолипидного бислоя. Липосомы могут быть анионными, нейтральными или катионными. Липосомы являются биосовместимыми, нетоксичными, могут доставлять как гидрофильные, так и липофильные молекулы лекарственных средств, защищать свой "груз" от разрушения под действием ферментов плазмы крови и транспортировать свою нагрузку через биологические мембраны и гематоэнцефалический барьер (BBB) (обзор см., например, в Spuch and Navarro, *Journal of Drug Delivery*, vol. 2011, ID статьи 469679, 12 страниц, 2011. doi:10.1155/2011/469679).

Везикулы можно получать из нескольких различных типов липидов; однако для

образования липосом в качестве носителей лекарственных средств чаще всего используются фосфолипиды. Способы получения многослойных липидных везикул известны из уровня техники (см., например, патент США № 6693086, идеи которого, относящиеся к получению многослойных липидных везикул, включены в данный документ посредством ссылки). Хотя образование везикул может быть спонтанным при смешивании липидной пленки с водным раствором, его также можно ускорить путем применения силы в форме встряхивания с использованием гомогенизатора, соникатора или экструзионного аппарата (обзор см., например, в Spuch and Navarro, *Journal of Drug Delivery*, vol. 2011, ID статьи 469679, 12 страниц, 2011. doi:10.1155/2011/469679). Экструдированные липиды можно получать посредством экструзии через фильтры с уменьшающимся размером пор, как описано в Templeton et al., *Nature Biotech*, 15:647-652, 1997, идеи которой, относящиеся к получению экструдированных липидов, включены в данный документ посредством ссылки.

Липидные наночастицы являются другим примером носителя, который обеспечивает биосовместимую и биоразлагаемую систему доставки для TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе. Наноструктурированные липидные носители (NLC) представляют собой модифицированные твердые липидные наночастицы (SLN), которые сохраняют характеристики SLN, улучшают стабильность и емкость загрузки лекарственного средства и предотвращают утечку лекарственного средства. Полимерные наночастицы (PNP) являются важным компонентом для доставки лекарственных средств. Эти наночастицы могут эффективно направлять доставку лекарственного средства к конкретным мишеням и улучшать стабильность лекарственного средства и контролируемое высвобождение лекарственного средства. Также можно использовать липидно-полимерные наночастицы (PLN), новый тип носителя, который является комбинацией липосом и полимеров. Эти наночастицы обладают взаимодополняющими преимуществами PNP и липосом. PLN состоит из структуры сердцевина-оболочка; полимерная сердцевина обеспечивает стабильную структуру, а фосфолипидная оболочка обеспечивает хорошую биосовместимость. Таким образом, эти два компонента увеличивают показатель эффективности инкапсуляции лекарственного средства, способствуют модификации поверхности и предотвращают утечку водорастворимых лекарственных средств. Обзор см., например, в Li et al. 2017, *Nanomaterials* 7, 122; doi:10.3390/nano7060122.

Иллюстративные липидные наночастицы раскрыты в международной заявке согласно PCT US2014/053907, полное содержание которой настоящим включено посредством ссылки. Например, LNP, описанную в абзацах [403-406] или [410-413] PCT/US2014/053907, можно использовать в качестве носителя для TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе.

Дополнительные иллюстративные липидные наночастицы раскрыты в патенте США

№ 10562849, полное содержание которого настоящим включено посредством ссылки. Например, LNP формулы (I), описанные в столбцах 1-3 патента США № 10562849, можно использовать в качестве носителя для TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе.

Липиды, которые можно применять для образования наночастиц (например, липидных наночастиц), включают, например, липиды, описанные в таблице 4 документа WO2019217941, который включен посредством ссылки, например, липидосодержащая наночастица может содержать один или несколько липидов из таблицы 4 документа WO2019217941. Липидные наночастицы могут включать дополнительные элементы, такие как полимеры, такие как полимеры, описанные в таблице 5 документа WO2019217941, включенного посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления конъюгированные липиды в случае их присутствия могут включать одно или несколько из PEG-диацилглицерина (DAG) (такого как 1-(монометоксиполиэтиленгликоль)-2,3-димиристоилглицерин (PEG-DMG)), PEG-диалкилоксипропила (DAA), PEG-фосфолипида, PEG-церамида (Cer), пегилированного фосфатидилэтаноламина (PEG-PE), PEG-сукцинатдиацилглицерина (PEG-DAG) (такого как 4-0-(2',3'-ди(тетрадеканоиокси)пропил-1-0-(ω-метокси(полиэтокси)этил)бутандиоат (PEG-S-DMG)), PEG-диалкоксипропилкарбама, натриевой соли N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина и соединений, описанных в таблице 2 документа WO2019051289 (включенного посредством ссылки), а также комбинаций вышеперечисленного.

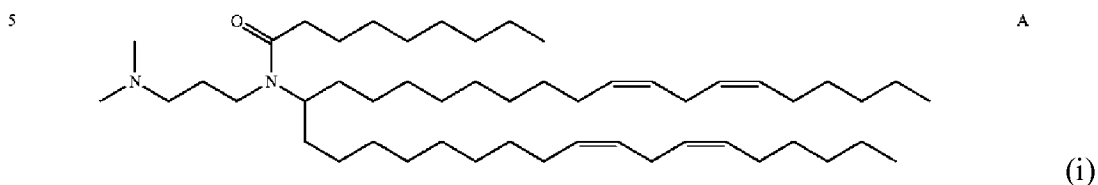
В некоторых вариантах осуществления стерина, которые могут быть включены в липидные наночастицы, включают одно или несколько из холестерина или производных холестерина, например таких, как в документах WO2009/127060 или US2010/0130588, которые включены посредством ссылки. Дополнительные иллюстративные стерина включают фитостерина, в том числе описанные в Euygeris et al. (2020), включенном в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления липидная частица содержит ионизируемый липид, некатионный липид, конъюгированный липид, который ингибирует агрегацию частиц, и стерин. Количества этих компонентов могут меняться независимо и для достижения требуемых свойств. Например, в некоторых вариантах осуществления липидная наночастица содержит ионизируемый липид в количестве от приблизительно 20 мол. % до приблизительно 90 мол. % от общего количества липидов (в других вариантах осуществления он может составлять 20-70% (мол.), 30-60% (мол.) или 40-50% (мол.); от приблизительно 50 мол. % до приблизительно 90 мол. % от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице), некатионный липид в количестве от приблизительно 5 мол. % до приблизительно 30 мол. % от общего количества липидов, конъюгированный липид в количестве от приблизительно 0,5 мол. % до приблизительно 20 мол. % от общего количества липидов и стерин в количестве от приблизительно 20 мол. %

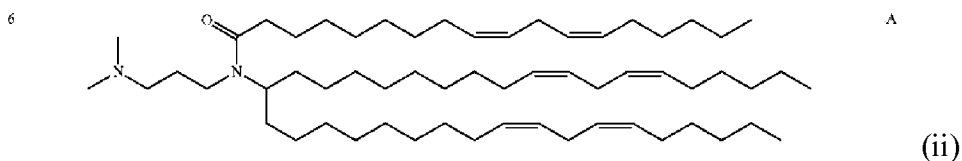
до приблизительно 50 мол. % от общего количества липидов. При необходимости отношение общего количества липидов к нуклеиновой кислоте можно изменять. Например, отношение общего количества липидов к нуклеиновой кислоте (по массе или весу) может составлять от приблизительно 10: 1 до приблизительно 30: 1.

В некоторых вариантах осуществления отношение липидов к нуклеиновой кислоте (отношение масса/масса; отношение вес/вес) может находиться в диапазоне от приблизительно 1: 1 до приблизительно 25: 1, от приблизительно 10: 1 до приблизительно 14: 1, от приблизительно 3: 1 до приблизительно 15: 1, от приблизительно 4: 1 до приблизительно 10: 1, от приблизительно 5: 1 до приблизительно 9: 1 или от приблизительно 6: 1 до приблизительно 9: 1. Количество липидов и нуклеиновой кислоты можно регулировать для обеспечения требуемого отношения N/P, например, отношения N/P, составляющего 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или больше. В целом, общее содержание липидов в составе на основе липидных наночастиц может находиться в диапазоне от приблизительно 5 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл.

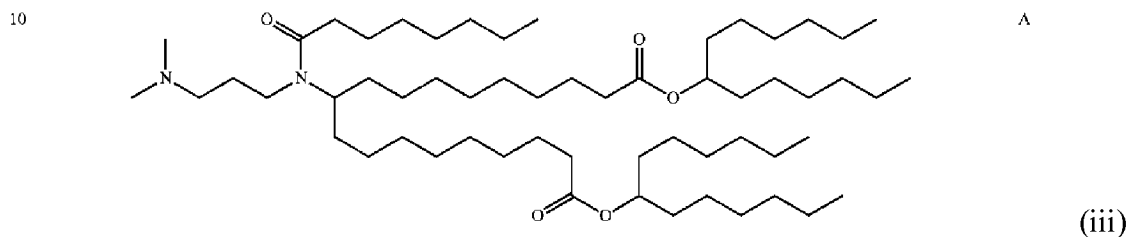
Некоторые неограничивающие примеры липидных соединений, которые можно применять (например, в комбинации с другими липидными компонентами) для образования липидных наночастиц для доставки композиций, описанных в данном документе, например, нуклеиновой кислоты (например, РНК), описанной в данном документе, включают



В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (i), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.

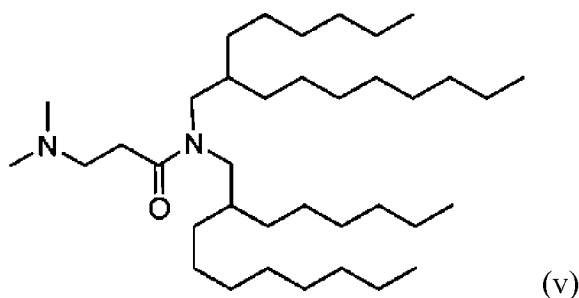
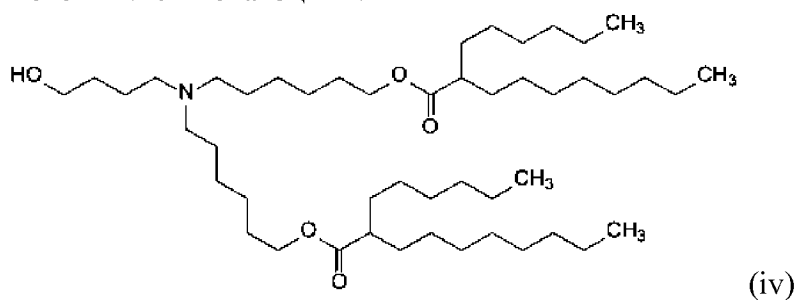


В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (ii), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.

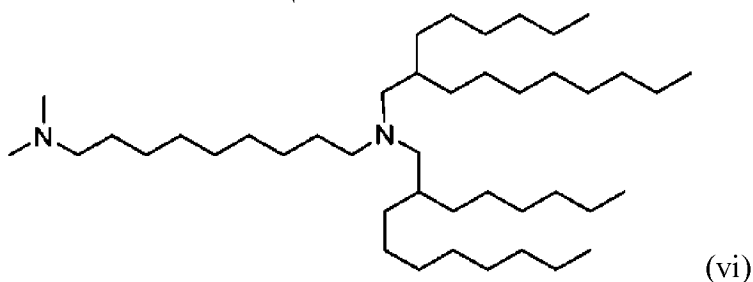


В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (iii),

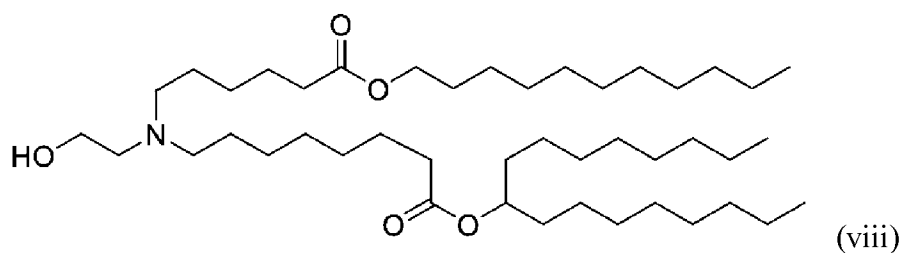
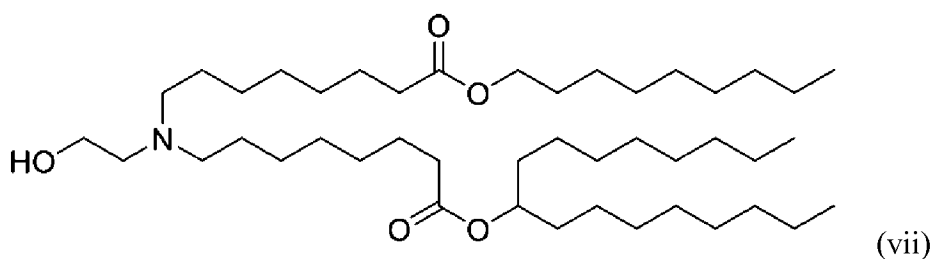
применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (v), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.

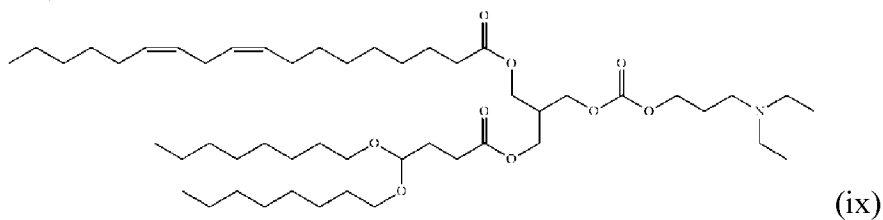


В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (vi), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.

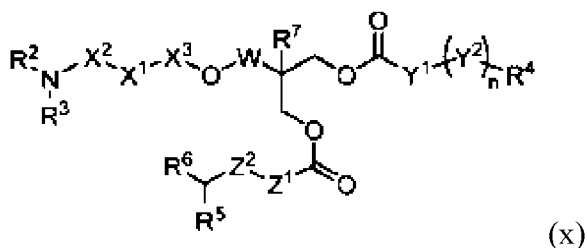


В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (viii), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном

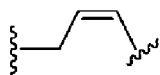
документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



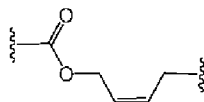
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (ix), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



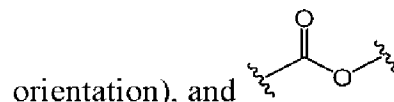
где X^1 представляет собой O, NR^1 или прямую связь, X^2 представляет собой C2-5-алкилен, X^3 представляет собой C(=O) или прямую связь, R^1 представляет собой H или Me, R^3 представляет собой Ci-3-алкил, R^2 представляет собой Ci-3-алкил, или R^2 , взятый вместе с атомом азота, к которому он присоединен, и 1-3 атома углерода из X^2 образуют 4-, 5- или 6-членное кольцо, или X^1 представляет собой NR^1 , R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами азота, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, или R^2 , взятый вместе с R^3 и атомом азота, к которому они присоединены, образует 5-, 6- или 7-членное кольцо, Y^1 представляет собой C2-12-алкилен, Y^2 выбран из



(в любой ориентации),

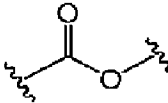


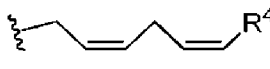
(в любой ориентации),



orientation), and (в любой ориентации),

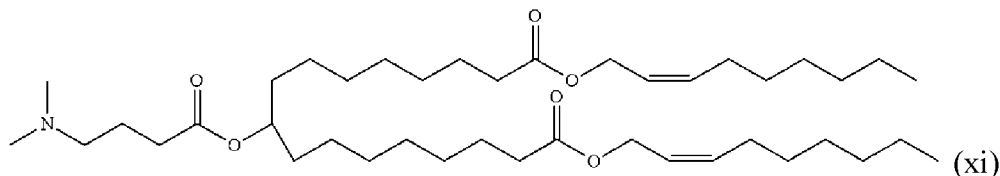
n составляет 0-3, R^4 представляет собой Ci-15-алкил, Z^1 представляет собой Ci-6-

алкилен или прямую связь, Z^2 представляет собой 

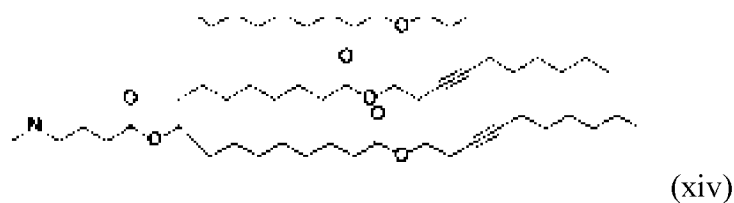
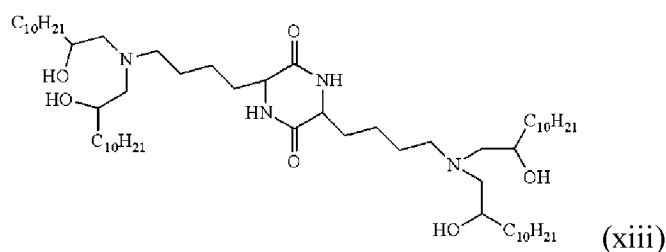
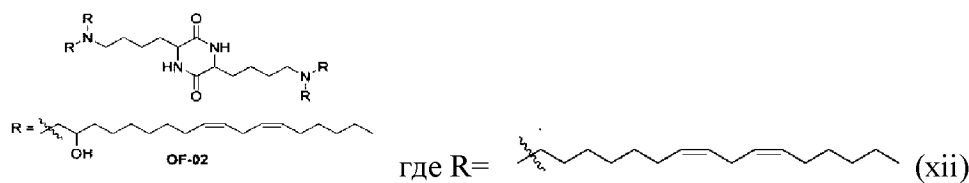
(в любой ориентации) или отсутствует, при условии, что Z^1 представляет собой прямую связь, Z^2 отсутствует; R^5 представляет собой C5-9-алкил или C6-10-алкокси, R^6 представляет собой C5-9-алкил или C6-10-алкокси, W представляет собой метилен или прямую связь, и R^7 представляет собой H или Me, или его соль, при условии, что, если R^3 и R^2 представляют собой C2-алкилы X^1 представляет собой O, X^2 представляет собой линейный C3-алкилен, X^3 представляет собой C(=O), Y^1 представляет собой линейный C6-алкилен, $(Y^2)_n-R^4$ представляет собой , R^4 представляет собой линейный C5-алкил Z^1 представляет собой C2-алкилен, Z^2 отсутствует, W представляет

собой метилен и R^7 представляет собой H, то 5 и R^6 не являются Сх-алкокси

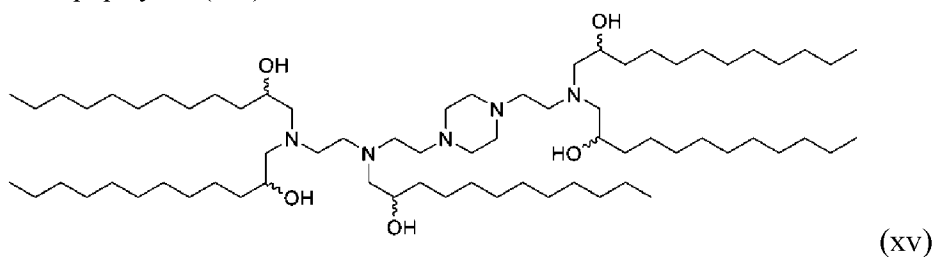
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (xii), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



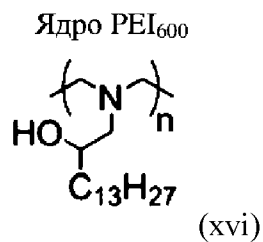
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (xi), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



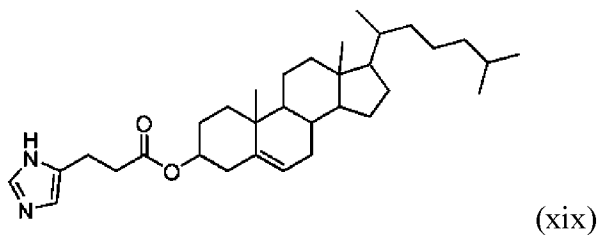
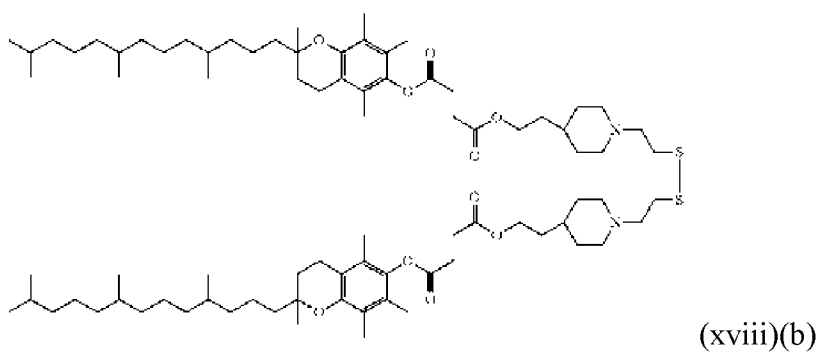
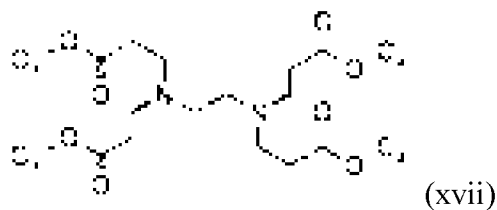
В некоторых вариантах осуществления LNP содержит соединение формулы (xiii) и соединение формулы (xiv).



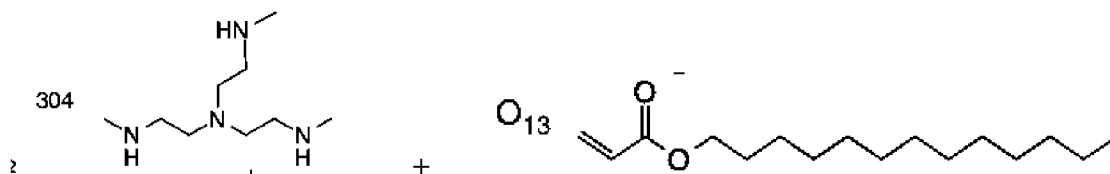
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую соединение формулы (xv), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в клетки печени и/или гепатоциты.



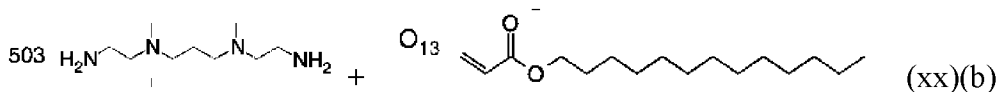
В некоторых вариантах осуществления LNP, содержащую состав на основе соединения формулы (xvi), применяют для доставки композиции на основе TREM, описанной в данном документе, в эндотелиальные клетки легкого.



В некоторых вариантах осуществления липидное соединение, применяемое для образования липидных наночастиц для доставки композиций, описанных в данном документе, например, TREM, описанной в данном документе, получают с помощью одной из следующих реакций:



(xx) (a)



В некоторых вариантах осуществления композицию, описанную в данном документе (например, композицию на основе TREM), обеспечивают в LNP, которая содержит ионизируемый липид. В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой гептадекан-9-ил-8-((2-гидроксиэтил)(6-оксо-6-(ундецилокси)гексил)амино)октаноат (SM-102); например, описанный в примере 1 из документа US9867888 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой (9Z,12Z)-3-((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-(((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропилотдадека-9,12-диеноат (LP01), например, синтезированный в примере 13 из документа WO2015/095340 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой ди((Z)-нон-2-ен-1-ил)-9-(((4-диметиламино)бутаноил)окси)гептадекандиоат (L319), например, синтезированный в примерах 7, 8 или 9 из документа US2012/0027803 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой 1,1'-((2-(4-(2-((2-(бис(2-гидроксидодецил)амино)этил)(2-гидроксидодецил)амино)этил)пиперазин-1-ил)этил)азандиил)бис(додекан-2-ол) (C12-200), например, синтезированный в примерах 14 и 16 документа WO2010/053572 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой липид на основе сложного эфира холестерина, содержащего имидазол (ICE) - (3S,10R,13R,17R)-10,13-диметил-17-((R)-6-метилгептан-2-ил)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-тетрадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил-3-(1H-имидазол-4-ил)пропаноат, например, структуру (I) из документа WO2020/106946 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид может быть катионным липидом, ионизируемым катионным липидом, например, катионным липидом, который может существовать в положительно заряженной или нейтральной форме в зависимости от pH, или аминоксодержащим липидом, который может быть легко протонирован. В некоторых вариантах осуществления катионный липид представляет собой липид, способный быть положительно заряженным, например, в физиологических условиях. Иллюстративные катионные липиды включают одну или несколько аминогрупп, которые несут положительный заряд. В некоторых вариантах осуществления липидная частица содержит катионный липид в составе с одним или несколькими нейтральными липидами, ионизируемыми аминоксодержащими липидами, биоразлагаемыми алкиновыми липидами, стероидами, фосфолипидами, включающими полиненасыщенные липиды, структурными липидами (например, стеринами), PEG, холестерином и липидами,

конъюгированными с полимером. В некоторых вариантах осуществления катионный липид может представлять собой ионизируемый катионный липид. Иллюстративный катионный липид, раскрытый в данном документе, может характеризоваться значением эффективной рКа, составляющей более 6,0. В вариантах осуществления липидная наночастица может содержать второй катионный липид, характеризующийся другой эффективной рКа (например, более высоким, чем первая эффективная рКа) по сравнению с первым катионным липидом. Липидная наночастица может содержать от 40 до 60 молярных процентов катионного липида, нейтрального липида, стероида, липида, конъюгированного с полимером, и терапевтического средства, например, TREM, описанной в данном документе, инкапсулированной внутри липидной наночастицы или ассоциированной с ней. В некоторых вариантах осуществления TREM составлена совместно с катионным липидом. TREM может быть адсорбирована на поверхности LNP, например LNP, содержащей катионный липид. В некоторых вариантах осуществления TREM может быть инкапсулирована в LNP, например, в LNP, содержащую катионный липид. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица может содержать нацеливающую структурную единицу, например, она покрыта нацеливающим средством. В вариантах осуществления состав на основе LNP является биоразлагаемым. В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица, содержащая один или несколько липидов, описанных в данном документе, например, соединения формулы (i), (ii), (ii), (vii) и/или (ix), инкапсулирует по меньшей мере 1%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или 100% TREM.

Иллюстративные ионизируемые липиды, которые можно применять в составах на основе липидных наночастиц, включают без ограничения липиды, перечисленные в таблице 1 документа WO2019051289, включенного в данный документ посредством ссылки. Дополнительные иллюстративные липиды включают без ограничения соединения одной или нескольких из следующих формул: X из документа US2016/0311759; I из документа US20150376115 или из документа US2016/0376224; I, II или III из документа US20160151284; I, IA, II или IIA из документа US20170210967; I-с из документа US20150140070; A из документа US2013/0178541; I из документа US2013/0303587 или документа US2013/0123338; I из документа US2015/0141678; II, III, IV или V из документа US2015/0239926; I из документа US2017/0119904; I или II из документа WO2017/117528; A из документа US2012/0149894; A из документа US2015/0057373; A из документа WO2013/116126; A из документа US2013/0090372; A из документа US2013/0274523; A из документа US2013/0274504; A из документа US2013/0053572; A из документа WO2013/016058; A из документа WO2012/162210; I из документа US2008/042973; I, II, III или IV из документа US2012/01287670; I или II из документа US2014/0200257; I, II или III из документа US2015/0203446; I или III из документа US2015/0005363; I, IA, IB, IC, ID, II,

IIA, IIB, IIC, IID или III-XXIV из документа US2014/0308304; из документа US2013/0338210; I, II, III или IV из документа W02009/132131; A из документа US2012/01011478; I или XXXV из документа US2012/0027796; XIV или XVII из документа US2012/0058144; из документа US2013/0323269; I из документа US2011/0117125; I, II или III из документа US2011/0256175; I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII из документа US2012/0202871; I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, X, XII, XIII, XIV, XV или XVI из документа US2011/0076335; I или II из документа US2006/008378; I из документа US2013/0123338; I или X-A-Y-Z из документа US2015/0064242; XVI, XVII или XVIII из документа US2013/0022649; I, II или III из документа US2013/0116307; I, II или III из документа US2013/0116307; I или II из документа US2010/0062967; I-X из документа US2013/0189351; I из документа US2014/0039032; V из документа US2018/0028664; I из документа US2016/0317458; I из документа US2013/0195920; 5, 6 или 10 из документа US10221127; III-3 из документа WO2018/081480; I-5 или I-8 из документа WO2020/081938; 18 или 25 из документа US9867888; A из документа US2019/0136231; II из документа WO2020/219876; 1 из документа US2012/0027803; OF-02 из документа US2019/0240349; 23 из документа US10086013; cKK-E12/A6 из Miao et al. (2020); C12-200 из документа WO2010/053572; 7C1 из Dahlman et al. (2017); 304-O13 или 503-O13 из Whitehead et al.; TS-P4C2 из документа US9708628; I из документа WO2020/106946; I из документа WO2020/106946.

В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой MC3 (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-(диметиламино)бутаноат (DLin-MC3-DMA или MC3), например, описанный в примере 9 из документа WO2019051289A9 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой липид ATX-002, например, описанный в примере 10 из документа WO2019051289A9 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой (13Z,16Z)-A, A-диметил-3-нонилдокоза-13-16-диен-1-амин (соединение 32), например, описанное в примере 11 из документа WO2019051289A9 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В некоторых вариантах осуществления ионизируемый липид представляет собой соединение 6 или соединение 22, например, описанные в примере 12 документа WO2019051289A9 (включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

Иллюстративные некатионные липиды включают без ограничения дистеароил-sn-глицерофосфоэтаноламин, дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG), дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG), диолеоилфосфатидилэтаноламин (DOPE), пальмитоилолеоилфосфатидилхолин (POPC), пальмитоилолеоилфосфатидилэтаноламин (POPE), диолеоилфосфатидилэтаноламин-4-(N-малеимидометил)-циклогексан-1-карбоксилат (DOPE-Mal), дипальмитоилфосфатидилэтаноламин (DPPE), димиристоилфосфоэтаноламин (DMPE),

дистеароилфосфатидилэтаноламин (DSPE), монометилфосфатидилэтаноламин (такой как 16-О-монометил-PE), диметилфосфатидилэтаноламин (такой как 16-О-диметил-PE), 18-1-транс-PE, 1-стеароил-2-олеоилфосфатидилэтаноламин (SOPE), гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин (HSPC), яичный фосфатидилхолин (EPC), диолеоилфосфатидилсерин (DOPS), сфингомиелин (SM), димиристоилфосфатидилхолин (DMPC), димиристоилфосфатидилглицерин (DMPG), дистеароилфосфатидилглицерин (DSPG), диэрукоилфосфатидилхолин (DEPC), пальмитоилолеоилфосфатидилглицерин (POPG), диэлаидоилфосфатидилэтаноламин (DEPE), лецитин, фосфатидилэтаноламин, лизолецитин, лизофосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, сфингомиелин, яичный сфингомиелин (ESM), цефалин, кардиолипин, фосфатидную кислоту, цереброзиды, дицетилфосфат, лизофосфатидилхолин, дилинолеоилфосфатидилхолин или их смеси. Понятно, что можно также применять другие диацилфосфатидилхолиновые и диацилфосфатидилэтаноламиновые фосфолипиды. Ацильные группы в данных липидах предпочтительно представляют собой ацильные группы, полученные из жирных кислот, имеющих C10-C24-углеродные цепи, например лауроила, миристоила, пальмитоила, стеароила или олеоила. Дополнительные иллюстративные липиды в определенных вариантах осуществления включают без ограничения липиды, описанные в Kim et al. (2020) [dx.doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01386](https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01386), включенном в данный документ посредством ссылки. Такие липиды включают в некоторых вариантах осуществления растительные липиды, которые, как было обнаружено, улучшают трансфекцию печени с помощью мРНК (например, DGTS).

Другие примеры неcatiонных липидов, пригодных для применения в липидных наночастицах, включают без ограничения липиды, не содержащие фосфор, такие как, например, стеариламин, додециламин, гексадециламин, ацетилпальмитат, глицеринрицинолеат, гексадецилстеарат, изопропилмиристат, амфотерные акриловые полимеры, лаурилсульфат триэтаноламина, алкиларилсульфат, полиэтилоксилированные амиды жирных кислот, бромид диоктадецилдиметиламмония, церамид, сфингомиелин и т. п. Другие неcatiонные липиды описаны в документе WO2017/099823 или в публикации заявки на патент США US2018/0028664, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления неcatiонный липид представляет собой олеиновую кислоту или соединение формулы I, II или IV из документа US2018/0028664, включенного в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Неcatiонный липид может составлять, например, 0-30% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. В некоторых вариантах осуществления содержание неcatiонных липидов составляет 5-20% (мол.) или 10-15% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. В вариантах осуществления молярное соотношение ионизируемых липидов к нейтральным липидам находится в диапазоне от приблизительно 2:1 до приблизительно 8:1 (например, составляет приблизительно 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1 или 8:1).

В некоторых вариантах осуществления липидные наночастицы не содержат каких-либо фосфолипидов.

В некоторых аспектах липидная наночастица может дополнительно содержать компонент, такой как стерин, для обеспечения целостности мембраны. Одним иллюстративным стерин, который можно применять в липидной наночастице, является холестерин и его производные. Неограничивающие примеры производных холестерина включают полярные аналоги, такие как 5 α -холестанол, 5 β -копростанол, холестерил-(2'-гидроксид)-этиловый эфир, холестерил-(4'-гидроксид)-бутиловый эфир и 6-кетохолестанол; неполярные аналоги, такие как 5 α -холестан, холестенон, 5 α -холестанон, 5 β -холестанон и холестерилдеканоат и их смеси. В некоторых вариантах осуществления производное холестерина представляет собой полярный аналог, например, холестерил-(4'-гидроксид)бутиловый эфир. Иллюстративные производные холестерина описаны в публикации согласно РСТ WO2009/127060 и публикации заявки на патент США US2010/0130588, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

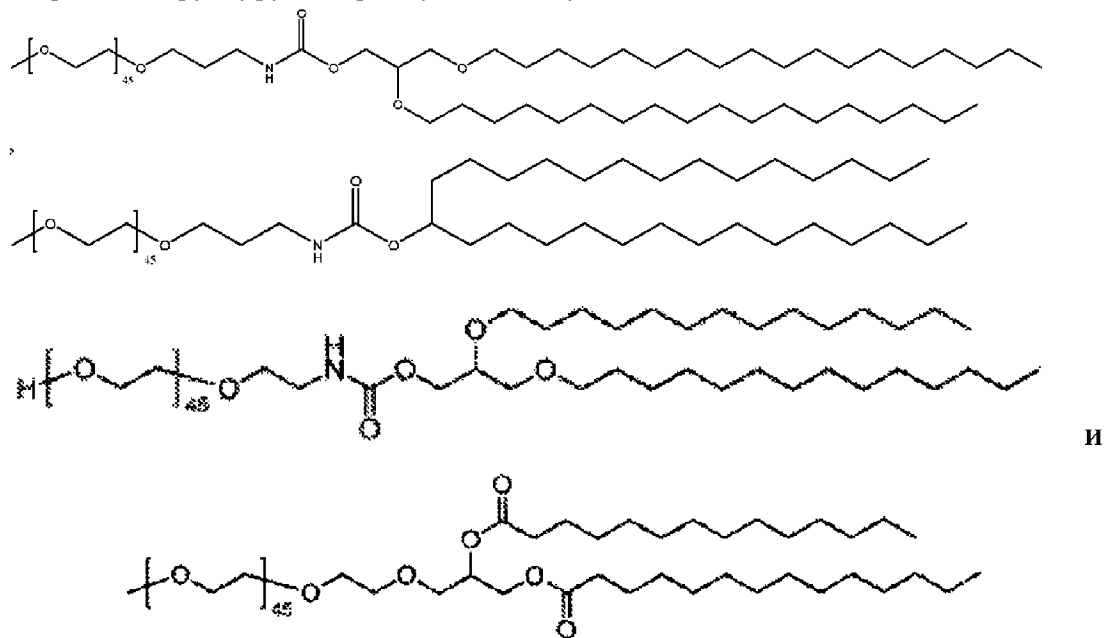
В некоторых вариантах осуществления компонент, обеспечивающий целостность мембраны, такой как стерин, может составлять 0-50% (мол.) (например, 0-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40% или 40-50%) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. В некоторых вариантах осуществления такой компонент составляет 20-50% (мол.) или 30-40% (мол.) от общего количества липидов в липидной наночастице.

В некоторых вариантах осуществления липидная наночастица может содержать полиэтиленгликоль (PEG) или конъюгированную молекулу липида. Обычно они применяются для ингибирования агрегации липидных наночастиц и/или обеспечения стерической стабилизации. Иллюстративные конъюгированные липиды включают без ограничения конъюгаты PEG-липид, конъюгаты полиоксазолин (POZ)-липид, конъюгаты полиамид-липид (такие как конъюгаты АТТА-липид), конъюгаты катионный полимер-липид (CPL) и их смеси. В некоторых вариантах осуществления молекула конъюгированного липида представляет собой конъюгат PEG-липид, например, липид, конъюгированный с (метоксиполиэтиленгликолем).

Иллюстративные конъюгаты PEG-липид включают без ограничения PEG-диацилглицерин (DAG) (такой как 1-(монометоксиполиэтиленгликоль)-2,3-димиристоилглицерин (PEG-DMG)), PEG-диалкилоксипропил (DAA), PEG-фосфолипид, PEG-церамид (Cer), пегилированный фосфатидилэтаноламин (PEG-PE), PEG-сукцинатдиацилглицерин (PEG-DAG) (например, 4-0-(2',3'-ди(тетрадеканоиокси)пропил-1-0-(w-метокси(полиэтокси)этил)бутандиоат (PEG-S-DMG)), PEG-диалкоксипропилкарбам, натриевую соль N-(карбонилметоксиполиэтиленгликоль 2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина или их смесь. Дополнительные иллюстративные конъюгаты PEG-липид описаны, например, в документах US5885613, US6287591,

US2003/0077829, US2003/0077829, US2005/0175682, US2008/0020058,

US2011/0117125, US2010/0130588, US2016/0376224, US2017/0119904 и US/099823, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид представляет собой соединение формулы III, III-a-I, III-a-2, III-b-1, III-b-2 или V из документа US2018/0028664, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид представляет собой соединение формулы II из документов US20150376115 или US2016/0376224, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления конъюгат PEG-DAA может представлять собой, например, PEG-дилаурилоксипропил, PEG-димиристилоксипропил, PEG-дипальмитилоксипропил или PEG-дистеарилоксипропил. PEG-липид может представлять собой один или несколько из PEG-DMG, PEG-дилаурилглицерина, PEG-дипальмитоилглицерина, PEG-дистерилглицерина, PEG-дилаурилгликамида, PEG-димиристилгликамида, PEG-дипальмитоилгликамида, PEG-дистерилгликамида, PEG-холестерин-(1-[8'-(холест-5-ен-3[бета]-окси)карбоксамидо-3',6'-диоксооктанил]карбамоил-[омега]-метилполи(этиленгликоля), PEG-DMB (3,4-дитетрадекоксилбензил-[омега]-метилполи(этиленгликолевого) эфира) и 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-[метокси(полиэтиленгликоль)-2000]. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид предусматривает PEG-DMG, 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-[метокси(полиэтиленгликоль)-2000]. В некоторых вариантах осуществления PEG-липид предусматривает структуру, выбранную из следующего:



В некоторых вариантах осуществления вместо PEG-липида также можно использовать липиды, конъюгированные с молекулой, отличной от PEG. Например, вместо PEG-липида или в дополнение к нему можно использовать конъюгаты полиоксазолин (POZ)-липид, конъюгаты полиамид-липид (такие как конъюгаты АТТА-липид) и конъюгаты катионный полимер-липид (GPL).

Иллюстративные конъюгированные липиды, т. е. конъюгаты PEG-липид, конъюгаты (POZ)-липид, конъюгаты АТТА-липид и катионный полимер-липид, описаны в патентных заявках согласно PCT и LIS, указанных в таблице 2 из документа WO2019051289A9, содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления PEG или конъюгированный липид могут составлять 0-20% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. В некоторых вариантах осуществления содержание PEG или конъюгированного липида составляет 0,5-10% или 2-5% (мол.) от общего количества липидов, присутствующих в липидной наночастице. Молярные соотношения ионизируемого липида, некатионного липида, стерина и PEG-конъюгированного липида можно изменять по мере необходимости. Например, липидная частица может содержать 30-70% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 0-60% холестерина по молям или от общего веса композиции, 0-30% некатионного липида по молям или от общего веса композиции и 1-10% конъюгированного липида по молям или от общего веса композиции. Предпочтительно композиция содержит 30-40% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 40-50% холестерина по молям или от общего веса композиции и 10-20% некатионного липида по молям или от общего веса композиции. В некоторых других вариантах осуществления композиция содержит 50-75% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 20-40% холестерина по молям или от общего веса композиции, 5-10% некатионного липида по молям или от общего веса композиции и 1-10% конъюгированного липида по молям или от общего веса композиции. Композиция может содержать 60-70% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 25-35% холестерина по молям или от общего веса композиции и 5-10% некатионного липида по молям или от общего веса композиции. Композиция может также содержать до 90% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции и 2-15% некатионного липида по молям или от общего веса композиции. Состав также может представлять собой состав на основе липидных наночастиц, например, содержащий 8-30% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 5-30% некатионного липида по молям или от общего веса композиции и 0-20% холестерина по молям или от общего веса композиции; 4-25% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 4-25% некатионного липида по молям или от общего веса композиции, 2-25% холестерина по молям или от общего веса композиции, 10-35% конъюгированного липида по молям или от общего веса композиции и 5% холестерина по молям или от общего веса композиции; или 2-30% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции, 2-30% некатионного липида по молям или от общего веса композиции, 1-15% холестерина по молям или от общего веса композиции, 2-35% конъюгированного липида по молям или от общего веса композиции и 1-20% холестерина по молям или от общего веса композиции; или даже до 90% ионизируемого липида по молям или от общего веса композиции и 2-10% некатионных липидов по молям или от

общего веса композиции, или даже 100% катионного липида по молям или от общего веса композиции. В некоторых вариантах осуществления состав на основе липидных частиц содержит ионизируемый липид, фосфолипид, холестерин и пегилированный липид при молярном соотношении 50: 10:38,5: 1,5. В некоторых других вариантах осуществления состав на основе липидных частиц содержит ионизируемый липид, холестерин и пегилированный липид при молярном соотношении 60:38,5: 1,5.

В некоторых вариантах осуществления липидная частица содержит ионизируемый липид, неcatiонный липид (например, фосфолипид), стерин (например, холестерин) и пегилированный липид, где молярное соотношение липидов находится в диапазоне от 20 до 70 молярных процентов для ионизируемого липида при целевом значении 40-60, молярный процент для неcatiонного липида находится в диапазоне от 0 до 30 при целевом значении от 0 до 15, молярный процент для стерина находится в диапазоне от 20 до 70 при целевом значении от 30 до 50, а молярный процент для пегилированного липида находится в диапазоне от 1 до 6 при целевом значении от 2 до 5.

В некоторых вариантах осуществления липидная частица содержит ионизируемый липид/неcatiонный липид/стерин/конъюгированный липид при молярном соотношении 50: 10:38,5: 1,5.

В одном аспекте в настоящем изобретении представлен состав на основе липидных наночастиц, содержащий фосфолипиды, лецитин, фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин.

В некоторых вариантах осуществления также могут быть включены одно или несколько дополнительных соединений. Данные соединения можно вводить отдельно, или дополнительные соединения могут быть включены в липидные наночастицы по настоящему изобретению. Другими словами, липидные наночастицы могут содержать другие соединения в дополнение к нуклеиновой кислоте или по меньшей мере вторую нуклеиновую кислоту, отличающуюся от первой. Другие дополнительные соединения могут без ограничений быть выбраны из группы, состоящей из малых или больших органических или неорганических молекул, моносахаридов, дисахаридов, трисахаридов, олигосахаридов, полисахаридов, пептидов, белков, аналогов пептидов и их производных, пептидомиметиков, нуклеиновых кислот, аналогов нуклеиновых кислот и производных, экстрактов, полученных из биологических материалов, или любых их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления LNP направляются к конкретным тканям посредством добавления нацеливающих доменов. Например, биологические лиганды могут быть представлены на поверхности LNP для усиления взаимодействия с клетками, на которых представлены когнатные рецепторы, что тем самым управляет ассоциацией с тканями, в которых клетки экспрессируют рецептор, и доставкой груза к ним. В некоторых вариантах осуществления биологический лиганд может представлять собой лиганд, который управляет доставкой в печень, например, LNP, на которых представлены GalNAc, приводят в результате к доставке груза в виде нуклеиновой кислоты в гепатоциты, которые содержат асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR). В работе Akinc et al. *Mol Ther*

18(7):1357-1364 (2010) изложена идея конъюгации трехвалентного лиганда GalNAc и PEG-липид (GalNAc-PEG-DSG) с получением LNP, зависящих от ASGPR, для наблюдаемого эффекта доставки груза с помощью LNP (см., например, фиг. 6 из Akinc et al. 2010, выше). Другие составы на основе LNP, на которых представлен лиганд, например, в которые включены фолат, трансферрин или антитела, обсуждаются в документе WO2017223135, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в дополнение к литературным источникам, используемым в данном документе, а именно Kolhatkar et al., *Curr Drug Discov Technol.* 2011 8:197-206; Musacchio and Torchilin, *Front Biosci.* 2011 16:1388-1412; Yu et al., *Mol Membr Biol.* 2010 27:286-298; Patil et al., *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2008 25:1-61 ; Benoit et al., *Biomacromolecules.* 2011 12:2708-2714; Zhao et al., *Expert Opin Drug Deliv.* 2008 5:309-319; Akinc et al., *Mol Ther.* 2010 18:1357-1364; Srinivasan et al., *Methods Mol Biol.* 2012 820:105-116; Ben-Arie et al., *Methods Mol Biol.* 2012 757:497-507; Peer 2010 *J Control Release.* 20:63-68; Peer et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 104:4095-4100; Kim et al., *Methods Mol Biol.* 2011 721:339-353; Subramanya et al., *Mol Ther.* 2010 18:2028-2037; Song et al., *Nat Biotechnol.* 2005 23:709-717; Peer et al., *Science.* 2008 319:627-630; и Peer and Lieberman, *Gene Ther.* 2011 18:1127-1133.

В некоторых вариантах осуществления LNP выбирают по тканеспецифической активности посредством добавления молекулы для селективного нацеливания на орган (SORT) в состав, содержащий традиционные компоненты, такие как ионизируемые катионные липиды, амфипатические фосфолипиды, холестерин и конъюгированные с поли(этиленгликолем) (PEG) липиды. Идеи Cheng et al. *Nat Nanotechnol* 15(4):313-320 (2020) демонстрируют, что добавление дополнительного компонента "SORT" точно изменяет профиль доставки РНК *in vivo* и опосредует тканеспецифическую (например, в легкие, печень, селезенку) доставку и редактирование генов в зависимости от процентного содержания и биофизических свойств молекулы SORT.

В некоторых вариантах осуществления LNP содержат биоразлагаемые ионизируемые липиды. В некоторых вариантах осуществления LNP содержат (9Z,12Z)-3-(((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-(((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропил)октадека-9,12-диеноат, также называемый 3-(((4,4-бис(октилокси)бутаноил)окси)-2-(((3-(диэтиламино)пропокси)карбонил)окси)метил)пропил(9Z,12Z)-октадека-9,12-диеноат, или другой ионизируемый липид. См., например, липиды в документах WO2019/067992, WO/2017/173054, WO2015/095340 и WO2014/136086, а также приведенные в них ссылки. В некоторых вариантах осуществления термины "катионный" и "ионизируемый" применительно к липидам LNP являются взаимозаменяемыми, например, где ионизируемые липиды являются катионными в зависимости от значения pH.

В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять от нескольких 10 до нескольких 100 нм, например, как измерено с помощью динамического светорассеяния (DLS). В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять от приблизительно 40 нм

до приблизительно 150 нм, например, приблизительно 40 нм, 45 нм, 50 нм, 55 нм, 60 нм, 65 нм, 70 нм, 75 нм, 80 нм, 85 нм, 90 нм, 95 нм, 100 нм, 105 нм, 110 нм, 115 нм, 120 нм, 125 нм, 130 нм, 135 нм, 140 нм, 145 нм или 150 нм. В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять от приблизительно 50 нм до приблизительно 100 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 90 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 80 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 70 нм, от приблизительно 50 нм до приблизительно 60 нм, от приблизительно 60 нм до приблизительно 100 нм, от приблизительно 60 нм до приблизительно 90 нм, от приблизительно 60 нм до приблизительно 80 нм, от приблизительно 60 нм до приблизительно 70 нм, от приблизительно 70 нм до приблизительно 100 нм, от приблизительно 70 нм до приблизительно 90 нм, от приблизительно 70 нм до приблизительно 80 нм, от приблизительно 80 до приблизительно 100 нм, от приблизительно 80 до приблизительно 90 нм или от приблизительно 90 нм до приблизительно 100 нм. В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять от приблизительно 70 нм до приблизительно 100 нм. В конкретном варианте осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять приблизительно 80 нм. В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP может составлять приблизительно 100 нм. В некоторых вариантах осуществления средний диаметр LNP в составе на основе LNP находится в диапазоне от приблизительно 1 мм до приблизительно 500 мм, от приблизительно 5 мм до приблизительно 200 мм, от приблизительно 10 мм до приблизительно 100 мм, от приблизительно 20 мм до приблизительно 80 мм, от приблизительно 25 мм до приблизительно 60 мм, от приблизительно 30 мм до приблизительно 55 мм, от приблизительно 35 мм до приблизительно 50 мм или от приблизительно 38 мм до приблизительно 42 мм.

В некоторых случаях LNP может быть относительно однородной. Индекс полидисперсности может применяться для указания однородности LNP, например, распределения липидных наночастиц по размерам. Небольшой (например, менее 0,3) индекс полидисперсности обычно указывает на узкое распределение частиц по размерам. LNP может характеризоваться индексом полидисперсности, составляющим от приблизительно 0 до приблизительно 0,25, например, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,15, 0,16, 0,17, 0,18, 0,19, 0,20, 0,21, 0,22, 0,23, 0,24 или 0,25. В некоторых вариантах осуществления индекс полидисперсности LNP может составлять от приблизительно 0,10 до приблизительно 0,20.

Дзета-потенциал LNP можно использовать для обозначения электрокинетического потенциала композиции. В некоторых вариантах осуществления дзета-потенциал может описывать поверхностный заряд LNP. Обычно требуются липидные наночастицы с относительно низким зарядом, положительным или отрицательным, поскольку более сильно заряженные соединения могут взаимодействовать с клетками, тканями и другими элементами в организме нежелательным образом. В некоторых вариантах осуществления

дзета-потенциал LNP может составлять от приблизительно -10 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно +15 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно +10 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно +5 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно 0 мВ, от приблизительно -10 мВ до приблизительно -5 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +15 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +10 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно +5 мВ, от приблизительно -5 мВ до приблизительно 0 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +15 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +10 мВ, от приблизительно 0 мВ до приблизительно +5 мВ, от приблизительно +5 мВ до приблизительно +20 мВ, от приблизительно +5 мВ до приблизительно +15 мВ или от приблизительно +5 мВ до приблизительно +10 мВ.

Эффективность инкапсуляции TREM описывает количество TREM, которое инкапсулировано или иным образом ассоциировано с LNP после приготовления, относительно предоставленного исходного количества. Требуется, чтобы эффективность инкапсуляции была высокой (например, близкой к 100%). Эффективность инкапсуляции можно измерить, например, путем сравнения количества TREM в растворе, содержащем липидную наночастицу, до и после разрушения липидной наночастицы с помощью одного или нескольких органических растворителей или детергентов. Анионообменную смолу можно применять для измерения количества свободного белка или нуклеиновой кислоты (например, РНК) в растворе. Флуоресценцию можно применять для измерения количества свободной TREM в растворе. Для описанных в данном документе липидных наночастиц эффективность инкапсуляции TREM может составлять по меньшей мере 50%, например, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%. В некоторых вариантах осуществления эффективность инкапсуляции может составлять по меньшей мере 80%. В некоторых вариантах осуществления эффективность инкапсуляции может составлять по меньшей мере 90%. В некоторых вариантах осуществления эффективность инкапсуляции может составлять по меньшей мере 95%.

LNP может необязательно содержать одно или несколько покрытий. В некоторых вариантах осуществления LNP может быть составлена в виде капсулы, пленки или таблетки с покрытием. Капсула, пленка или таблетка, содержащие композицию, описанную в данном документе, могут иметь любые пригодные размер, прочность на разрыв, твердость или плотность.

Дополнительные иллюстративные липиды, составы, способы и определение характеристик LNP описаны в документе WO2020061457, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления липофекцию клеток *in vitro* или *ex vivo* осуществляют с использованием Lipofectamine MessengerMax (Thermo Fisher) или реагента для трансфекции TransIT-mRNA (Mirus Bio). В определенных вариантах осуществления LNP составляют с использованием смеси ионизируемых липидов GenVoy_ILM (Precision

NanoSystems). В некоторых вариантах осуществления LNP составлены с использованием 2,2-дилинолеил-4-диметиламиноэтил-[1,3]-диоксолана (DLin-KC2-DMA) или дилинолеилметил-4-диметиламинобутирата (DLin-MC3-DMA или MC3), состав и применение которого *in vivo* описаны в работе Jayaraman et al. *Angew Chem Int Ed Engl* 51(34):8529-8533 (2012), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Составы на основе LNP, оптимизированные для доставки систем CRISPR-Cas, например, RNP Cas9-gRNA, gRNA, мПНК Cas9, описаны в документах WO2019067992 и WO2019067910, оба из которых включены посредством ссылки.

Дополнительные конкретные составы на основе LNP, пригодные для доставки нуклеиновых кислот, описаны в документах US8158601 и US8168775, оба из которых включены посредством ссылки, и они включают составы, применяемые в патисиране, продаваемом под наименованием ONPATTRO.

Экзосомы также можно использовать в качестве среды-носителя для доставки лекарственного средства, применяемой для TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиций на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе. Обзор см. в Ha et al. July 2016. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. Volume 6, Issue 4, Pages 287-296; <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.02.001>.

Дифференцированные *ex vivo* эритроциты также можно использовать в качестве носителя для TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе. См., например, документы WO2015073587; WO2017123646; WO2017123644; WO2018102740; WO2016183482; WO2015153102; WO2018151829; WO2018009838; Shi et al. 2014. *Proc Natl Acad Sci USA*. 111(28): 10131-10136; патент США № 9644180; Huang et al. 2017. *Nature Communications* 8: 423; Shi et al. 2014. *Proc Natl Acad Sci USA*. 111(28): 10131-10136.

Композиции на основе фузосом, например, описанные в документе WO2018208728, также можно использовать в качестве носителей для доставки TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе.

Виромы и вирусоподобные частицы (VLP) также можно использовать в качестве носителей для доставки TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе, в клетки-мишени.

Растительные нановезикулы, например, описанные в документах WO2011097480A1, WO2013070324A1 или WO2017004526A1, также можно использовать в качестве носителей для доставки TREM, корового фрагмента TREM, фрагмента TREM, или композиции на основе TREM, или фармацевтической композиции на основе TREM, описанных в данном документе.

Доставка без носителя

TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, композицию на основе TREM или фармацевтическую композицию на основе TREM, описанные в данном документе, можно вводить в клетку без носителя, например, путем доставки TREM, корового фрагмента TREM или фрагмента TREM, композиции на основе TREM или фармацевтической композиции на основе TREM без покрытия.

В некоторых вариантах осуществления используемое в данном документе выражение "доставка без покрытия" относится к доставке без носителя. В некоторых вариантах осуществления доставка без носителя, например, доставка без покрытия, предусматривает доставку с помощью структурной единицы, например, нацеливающего пептида.

В некоторых вариантах осуществления TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, или композицию на основе TREM, или фармацевтическую композицию на основе TREM, описанные в данном документе, доставляют в клетку без носителя, например, путем доставки без покрытия. В некоторых вариантах осуществления доставка без носителя, например, доставка без покрытия, предусматривает доставку с помощью структурной единицы, например, нацеливающего пептида.

Применение TREM

Композиция, содержащая TREM, содержащую ASGPR-связывающую структурную единицу (например, фармацевтическая композиция на основе TREM, описанная в данном документе), может модулировать функцию в клетке, ткани или у субъекта. В вариантах осуществления композицию, содержащую TREM, содержащую ASGPR-связывающую структурную единицу (например, фармацевтическую композицию на основе TREM), описанную в данном документе, приводят в контакт с клеткой или тканью или вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в количестве и в течение времени, достаточных для модуляции (увеличения или уменьшения) одного или нескольких из следующих параметров: адапторной функции (например, когнатной или некогнатной адапторной функции), например, скорости, эффективности, устойчивости и/или специфичности инициации трансляции или элонгации полипептидной цепи; связывания и/или занятости рибосомы; регуляторной функции (например, сайленсинга генов или передачи сигналов); предопределения судьбы клетки; стабильности мРНК; стабильности белков; трансдукции белков; компартиментализации белков. Параметр может модулироваться, например, на по меньшей мере 5% (например, по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% или больше) по сравнению с эталонной тканью, клеткой или субъектом (например, здоровой, дикого типа или контрольной клеткой, тканью или субъектом).

В другом аспекте в данном документе представлен способ лечения субъекта, у которого имеется эндогенная открытая рамка считывания (ORF), которая содержит кодон преждевременной терминации (PTC), включающий обеспечение композиции на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе, где TREM содержит антикодон, который спаривается с PTC в ORF;

приведение субъекта в контакт с композицией, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, в количестве и/или в течение времени, достаточных для лечения субъекта, за счет чего осуществляется лечение субъекта. В варианте осуществления PTC предусматривает UAA, UGA или UAG.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлен способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание или нарушение, ассоциированные с кодоном преждевременной терминации (PTC), включающий обеспечение композиции на основе TREM, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, раскрытые в данном документе; приведение субъекта в контакт с композицией, содержащей TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM, в количестве и/или в течение времени, достаточных для лечения субъекта, за счет чего осуществляется лечение субъекта. В варианте осуществления PTC предусматривает UAA, UGA или UAG. В варианте осуществления заболевание или нарушение, ассоциированные с PTC, представляют собой заболевание или нарушение, описанные в данном документе, например, рак или моногенное заболевание.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

за счет чего осуществляется модулирование пула тРНК в клетке.

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

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

приведение субъекта в контакт с TREM, коровым фрагментом TREM или фрагментом TREM, раскрытыми в данном документе, где TREM, коровый фрагмент TREM или фрагмент TREM имеют антикодон, который спаривается с: кодоном, имеющим первую последовательность; или кодоном, отличным от кодона, имеющего первую

последовательность, в количестве и/или в течение времени, достаточных для модулирования относительных количеств первого фрагмента тРНК и второго фрагмента тРНК у субъекта,

за счет чего осуществляется модулирование пула тРНК у субъекта.

Все литературные источники и публикации, цитируемые в данном документе, настоящим включены посредством ссылки.

ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Эффекторная молекула на основе тРНК (TREM), содержащая структурную единицу, связывающую асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR), где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида TREM, или на конце (например, 5'- или 3'-конце) TREM, или в пределах межнуклеотидной связи TREM.

2. TREM согласно варианту осуществления 1, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида TREM.

3. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-2, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с концом (например, 5'-или 3'-концом) TREM.

4. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах межнуклеотидной связи TREM.

5. TREM, содержащая:

(i) последовательность формулы А, содержащую:

$[L1]_y$ -[домен ASt 1] $_x$ -[L2] $_x$ -[домен DH] $_x$ -[L3] $_x$ -[домен ACH] $_x$ -[домен VL] $_y$ -[домен TH] $_x$ -[L4] $_x$ -[домен ASt 2] $_x$, (A); и

(ii) структурную единицу, связывающую асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR) (например, структурную единицу на основе GalNAc, например, GalNAc);

где у составляет 0 или 1, и х составляет 1.

6. TREM согласно варианту осуществления 5, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в пределах домена ASt 1.

7. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в любом из положений 1-9 в пределах TREM.

8. TREM согласно варианту осуществления 5, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в пределах домена DH.

9. TREM по пп. 1-8, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в любом из положений 10-26 в пределах TREM.

10. TREM согласно варианту осуществления 5, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в пределах домена ACH.

11. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-10, где ASGPR-

связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в любом из положений 27-43.

12. TREM согласно варианту осуществления 5, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в пределах домена TH.

13. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в любом из положений 50-64.

14. TREM согласно варианту осуществления 5, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах домена ASt 2.

15. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в любом из положений 65-76 в пределах TREM.

16. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-15, где ASGPR-связывающая структурная единица (например, структурная единица на основе GalNAc, например, GalNAc) присоединена к структурной единице, представляющей собой нуклеиновое основание нуклеотида молекулы TREM, посредством ковалентной связи (например, по атому азота или углерода в структурной единице, представляющей собой нуклеиновое основание).

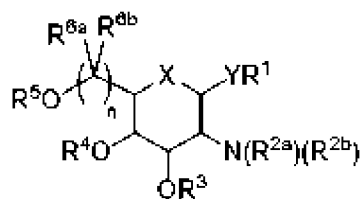
17. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-16, где нуклеиновое основание представляет собой встречающееся в природе нуклеиновое основание или не встречающееся в природе нуклеиновое основание.

18. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-17, где нуклеиновое основание предусматривает урацил, аденин, гуанин, цитозин, тимин или их вариант.

19. Молекула TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-18, где ASGPR-связывающая структурная единица содержит структурную единицу на основе GalNAc (например, GalNAc или аналог GalNAc).

20. Молекула TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-19, где ASGPR-связывающая структурная единица содержит несколько структурных единиц на основе GalNAc.

21. Молекула TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-20, где ASGPR-связывающая структурная единица содержит структуру формулы (I):



(I), или ее соль, где:

каждый из X и Y независимо представляет собой O, N(R⁷) или S;

каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклил, C(O)-

алкил, C(O)-алкенил, C(O)-алкинил, C(O)-гетероалкил, C(O)-галогеналкил, C(O)-арил, C(O)-гетероарил, C(O)-циклоалкил или C(O)-гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁸;

или R³ и R⁴, взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещены одним или несколькими R⁸;

R^{2a} представляет собой водород или алкил; R^{2b} представляет собой -C(O)алкил (например, C(O)CH₃);

каждый из R^{6a} и R^{6b} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, нитро, -OR^A, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁹;

R⁷ представляет собой водород, алкил или C(O)-алкил;

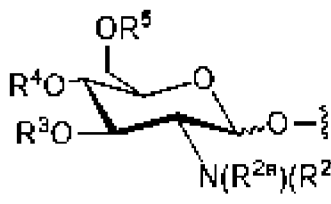
каждый из R⁸ и R⁹ независимо представляет собой водород, галоген, циано, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил;

R^A представляет собой водород или алкил, алкенил, алкинил, и n представляет собой целое число от 0 до 6, где структура формулы (I) может быть присоединена к линкеру или TREM.

22. TREM согласно варианту осуществления 21, где структурная единица на основе GalNAc содержит несколько структур формулы (I).

23. TREM согласно любому из вариантов осуществления 21-22, где структурная единица на основе GalNAc дополнительно содержит линкер.

24. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где ASGPR-связывающая структурная единица содержит структуру формулы (I-a):



(I-a), или ее соль, где:

R^{2a} представляет собой водород или алкил;

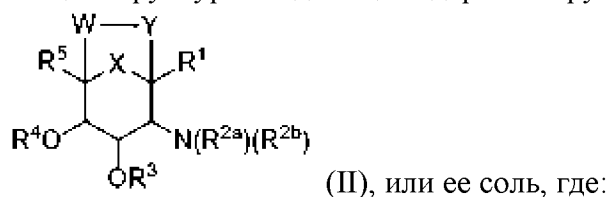
R^{2b} представляет собой -C(O)алкил (например, C(O)CH₃);

каждый из R³, R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклил, C(O)-алкил, C(O)-алкенил, C(O)-алкинил, C(O)-гетероалкил, C(O)-галогеналкил, C(O)-арил, C(O)-гетероарил, C(O)-циклоалкил или C(O)-гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁸; и

R⁸ представляет собой водород, галоген, циано, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил,

где " $\sim$ " представляет связь в любой конфигурации, и " ζ " представляет собой точку присоединения к линкеру или TREM.

25. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-24, где ASGPR-связывающая структурная единица содержит структуру формулы (II):



X представляет собой O, N(R⁷) или S;

каждый из W или Y независимо представляет собой O или C(R^{10a})(R^{10b}), где один из W и Y представляет собой O;

каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклил, C(O)-алкил, C(O)-алкенил, C(O)-алкинил, C(O)-гетероалкил, C(O)-галогеналкил, C(O)-арил, C(O)-гетероарил, C(O)-циклоалкил или C(O)-гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁸;

или R³ и R⁴, взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещены одним или несколькими R⁸;

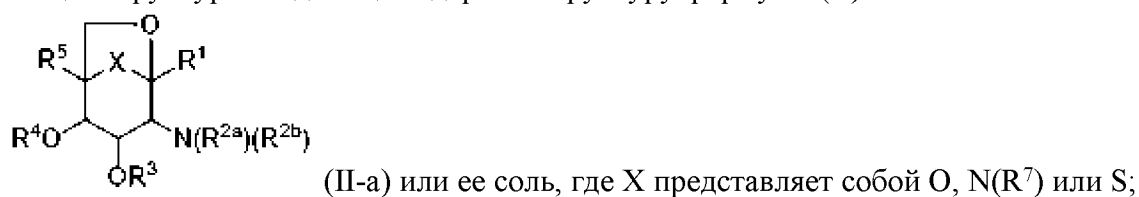
R^{2a} представляет собой водород или алкил; R^{2b} представляет собой -C(O)алкил (например, C(O)CH₃);

каждый из R^{6a} и R^{6b} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, нитро, -OR^A, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁹; R⁷ представляет собой водород, алкил или C(O)-алкил;

каждый из R⁸ и R⁹ независимо представляет собой водород, галоген, циано, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил; каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо представляет собой водород, гетероалкил, галогеналкил или галоген; и R^A представляет собой водород или алкил, алкенил, алкинил,

где структура формулы (I) может быть присоединена к линкеру или TREM.

26. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-25, где ASGPR-связывающая структурная единица содержит структуру формулы (II):



каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил,

алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклил, C(O)-алкил, C(O)-алкенил, C(O)-алкинил, C(O)-гетероалкил, C(O)-галогеналкил, C(O)-арил, C(O)-гетероарил, C(O)-циклоалкил или C(O)-гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁸;

или R³ и R⁴, взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещены одним или несколькими R⁸;

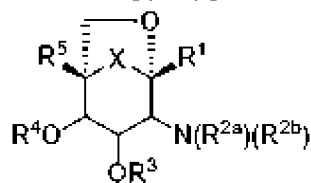
R^{2a} представляет собой водород или алкил; R^{2b} представляет собой -C(O)алкил (например, C(O)CH₃); каждый из R^{6a} и R^{6b} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, нитро, -OR^A, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁹;

R⁷ представляет собой водород, алкил или C(O)-алкил;

каждый из R⁸ и R⁹ независимо представляет собой водород, галоген, циано, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил; и R^A представляет собой водород или алкил, алкенил, алкинил,

где структура формулы (I) может быть присоединена к линкеру или TREM.

27. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-26, где ASGPR-связывающая структурная единица, содержит структуру формулы (II-b):



(II-b), или ее соль, где:

X представляет собой O, N(R⁷) или S;

каждый из R¹, R³, R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклил, C(O)-алкил, C(O)-алкенил, C(O)-алкинил, C(O)-гетероалкил, C(O)-галогеналкил, C(O)-арил, C(O)-гетероарил, C(O)-циклоалкил или C(O)-гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R⁸;

или R³ и R⁴, взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещены одним или несколькими R⁸;

R^{2a} представляет собой водород или алкил; R^{2b} представляет собой -C(O)алкил (например, C(O)CH₃);

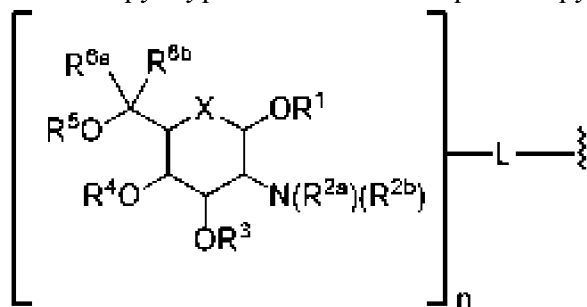
каждый из R^{6a} и R^{6b} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, нитро, -OR^A, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил,

гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R^9 ;

R^7 представляет собой водород, алкил или $C(O)$ -алкил; каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой водород, галоген, циано, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил; и

R^A представляет собой водород или алкил, алкенил, алкинил, где структура формулы (I) может быть присоединена к линкеру или TREM.

28. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-27, где ASGPR-связывающая структурная единица содержит структуру формулы (III):



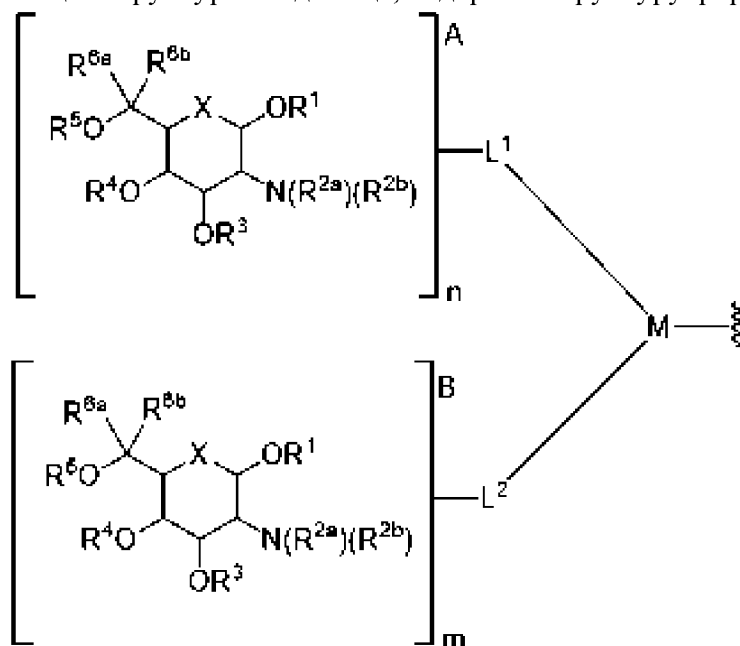
(III), или ее соль, где каждый из R^1 , R^{2a} ,

R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^{6a} и R^{6b} и их подпеременные являются такими, как определено для формулы (I), L представляет собой линкер, а n представляет собой целое число от 1 до 100, где " ξ " представляет точку присоединения к точке разветвления, дополнительному линкеру или нуклеотиду в пределах одного или нескольких доменов TREM.

29. TREM согласно варианту осуществления 28, где L содержит алкиленовую, алкениленовую, алкиниленовую, гетероалкиленовую или галогеналкиленовую группу.

30. TREM согласно любому из вариантов осуществления 28-29, где L содержит карбонильную, амидную, аминную или сложноэфирную структурную единицу.

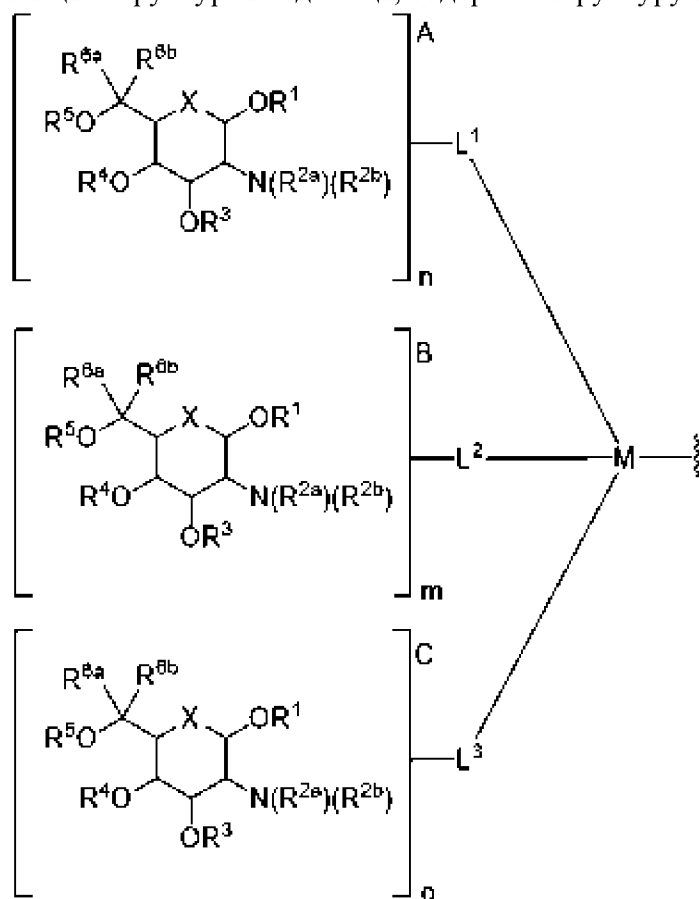
31. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-30, где ASGPR-связывающая структурная единица, содержит структуру формулы (III-a):



(III-a), или ее соль, где:

каждый из R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^{6a} и R^{6b} и их подпеременные являются такими, как определено для формулы (I), каждый из L^1 и L^2 независимо представляет собой линкер, каждый из m и n независимо представляет собой целое число от 1 до 100, и M представляет собой линкер, где " ξ " представляет точку присоединения к точке разветвления, дополнительному линкеру или нуклеотиду в пределах одного или нескольких доменов TREM.

32. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-31, где ASGPR-связывающая структурная единица, содержит структуру формулы (II-b):



(II-b), или ее соль, где:

каждый из R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^{6a} и R^{6b} и их подпеременные являются такими, как определено для формулы (I);

каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо представляет собой линкер;

каждый из m , n и o независимо представляет собой целое число от 1 до 100;

и M представляет собой точку разветвления, где " ξ " представляет точку присоединения к точке разветвления, дополнительному линкеру или нуклеотиду в пределах одного или нескольких доменов TREM.

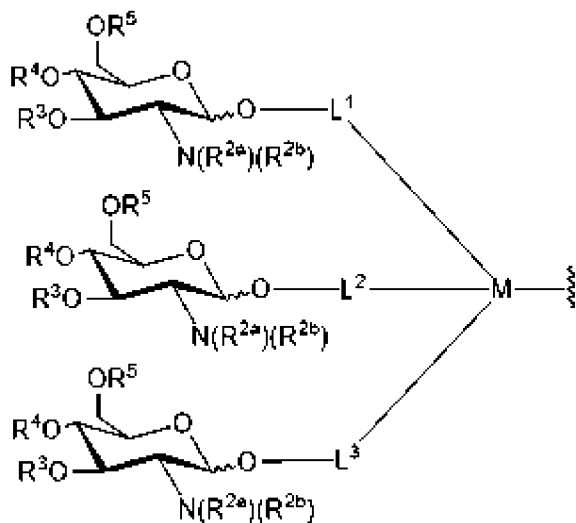
33. TREM согласно любому из вариантов осуществления 31-32, где каждый из L^1 , L^2 и необязательно L^3 содержит алкиленовую, алкениленовую, алкиниленовую, гетероалкиленовую или галогеналкиленовую группу.

34. TREM согласно любому из вариантов осуществления 31-33, где каждый из L^1 , L^2 и необязательно L^3 независимо содержит карбонильную, амидную, аминную или сложноэфирную структурную единицу.

35. TREM согласно любому из вариантов осуществления 31-34, где М содержит алкиленовую, алкениленовую, алкиниленовую, гетероалкиленовую или галогеналкиленовую группу.

36. TREM согласно любому из вариантов осуществления 31-35, где М содержит карбонильную, амидную, аминную или сложноэфирную структурную единицу.

37. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-36, где ASGPR-связывающая структурная единица, содержит структуру формулы (II-с):



(II-с), или ее соль, где:

каждый из R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 и их подпеременные являются такими, как определено для формулы (I);

каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо представляет собой линкер; и

М представляет собой точку разветвления, где "  " представляет точку присоединения к точке разветвления, дополнительному линкеру или нуклеотиду в пределах одного или нескольких доменов TREM.

38. TREM согласно варианту осуществления 37, каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо содержит алкиленовую, алкениленовую, алкиниленовую, гетероалкиленовую или галогеналкиленовую группу.

39. TREM согласно любому из вариантов осуществления 37-38, где каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо содержит карбонильную, амидную, аминную или сложноэфирную структурную единицу.

40. TREM согласно любому из вариантов осуществления 37-39, где М содержит алкиленовую, алкениленовую, алкиниленовую, гетероалкиленовую или галогеналкиленовую группу.

41. TREM согласно любому из вариантов осуществления 37-40, где М содержит карбонильную, амидную, аминную или сложноэфирную структурную единицу.

42. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-41, где TREM выбрана

из TREM, представленной в таблице 12, например, любого из соединений 99-131.

43. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-42, где ASGPR-связывающая структурная единица выбрана из любого из соединений (X-i)-(X-xxiii) и/или их соли или защищенной формы.

44. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-43, где ASGPR-связывающая структурная единица выбрана из любого из соединений (X-i), соединения (X-xxii) и соединения (X-xxiii) и/или их соли или защищенной формы.

45. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-44, где ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-i) и/или его соль или защищенную форму.

45. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-44, где ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-xxii) и/или его соль или защищенную форму.

46. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-44, где ASGPR-связывающая структурная единица представляет собой (X-xxiii) и/или его соль или защищенную форму.

47. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-46, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в любом из положений TREM 1, 16, 17, 19, 20, 21, 46, 47 или 50.

48. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-46, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в нескольких положениях TREM, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, или 9.

49. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-46, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в любом из положений TREM 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26.

50. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-46, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в нескольких положениях TREM, выбранных из 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26.

51. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-46, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в любом из положений TREM 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 или 43.

52. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-46, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в нескольких положениях TREM, выбранных из 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 или 43.

53. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-46, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах

нуклеотида в любом из положений TREM 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63 или 64.

54. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-46, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в нескольких положениях TREM, выбранных из 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63 или 64.

55. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-46, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в любом из положений TREM 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75 или 76.

56. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-46, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в нескольких положениях TREM, выбранных из 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75 или 76.

57. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-46, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в любом из положений TREM 1, 16, 17, 19, 20, 21, 46, 47 или 50, например, TREM, содержащей последовательность под одним из SEQ ID NO.: 1-654.

58. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-46, где ASGPR-связывающая структурная единица связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида в любом из положений TREM 1, 16, 17, 19, 20, 21, 46, 47 или 50, например, TREM, содержащей последовательность под одним из SEQ ID NO.: 1-654.

59. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-58, где TREM содержит последовательность, выбранную из последовательности под любым из SEQ ID NO: 1-654.

60. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-59, где TREM содержит последовательность, выбранную из любой из TREM, представленных в таблице 12, например, под SEQ ID NO: 622-654.

61. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-60, где TREM содержит последовательность, выбранную из последовательности под SEQ ID NO. 622, SEQ ID NO: 650 и SEQ ID NO: 653.

62. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-61, где TREM содержит последовательность, которая на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-654, представленных в таблице 12.

63. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-62, где TREM содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-654, представленных в таблице 12.

64. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-63, где TREM содержит по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45

нт, 50 нт, 55 нт, 60 нт, 65 нт, 70 нт или 75 нт (но меньше полной длины) из TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-654, раскрытых в таблице 12.

65. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-64, где TREM содержит по меньшей мере 60 нт, 65 нт, 70 нт или 75 нт из TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-654, раскрытых в таблице 12.

66. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-65, где TREM содержит по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт, 60 нт, 65 нт, 70 нт или 75 нт (но меньше полной длины) из TREM, которая на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-654, раскрытых в таблице 12.

67. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-66, где TREM содержит по меньшей мере 60 нт, 65 нт, 70 нт или 75 нт из TREM, которая на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-654, раскрытых в таблице 12.

68. TREM по любому из пп. 1-67, где TREM содержит последовательность, которая отличается не более чем 1 рибонуклеотидом (нт), 2 нт, 3 нт, 4 нт, 5 нт, 6 нт, 7 нт, 8 нт, 9 нт, 10 нт, 12 нт, 14 нт, 16 нт, 18, нт или 20 нт от TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-652, представленных в таблице 12.

69. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-68, где TREM выбрана из последовательности под SEQ ID NO. 622, SEQ ID NO. 650 и SEQ ID NO. 653.

70. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-69, где TREM на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности под SEQ ID NO. 622.

71. TREM в согласно любому из вариантов осуществления 1-69, где TREM на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности под SEQ ID NO. 650.

72. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-69, где TREM на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности под SEQ ID NO. 653.

73. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-72, где TREM представляет собой соединение, представленное в таблице 12, например, любое из соединений №№ 99-131.

74. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-40, где у TREM сохраняется способность поддерживать синтез белка, например, относительно TREM, которая не содержит ASGPR-связывающую структурную единицу, или встречающейся в природе тРНК.

75. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-74, где у TREM сохраняется способность загружаться синтетазой, например, относительно TREM, которая

не содержит ASGPR-связывающую структурную единицу, или встречающейся в природе тРНК.

76. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-75, где у TREM сохраняется способность связываться фактором элонгации, например, относительно TREM, которая не содержит ASGPR-связывающую структурную единицу, или встречающейся в природе тРНК.

77. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-76, где у TREM сохраняется способность вводить аминокислоту в пептидную цепь, например, относительно TREM, которая не содержит ASGPR-связывающую структурную единицу, или встречающейся в природе тРНК.

78. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-77, где у TREM сохраняется способность поддерживать элонгацию или поддерживать инициацию трансляции, например, относительно TREM, которая не содержит ASGPR-связывающую структурную единицу, или встречающейся в природе тРНК.

79. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-78, где TREM характеризуется аффинностью связывания с ASGPR, составляющей от 0,01 нМ до 100 мМ.

80. TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-79, где TREM содержит химическую модификацию, например, химическую модификацию, описанную в данном документе, например, в любой из таблиц 5-8.

81. Фармацевтическая композиция, содержащая TREM согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

82. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 81, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый компонент, например, вспомогательное вещество.

83. Состав на основе липидных наночастиц, содержащий TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-80.

84. Состав на основе липидных наночастиц, содержащий фармацевтическую композицию согласно любому из пунктов 81-82.

86. Способ доставки TREM согласно любому из вариантов осуществления 1-80, или фармацевтической композиции согласно любому из 81-82, или липидной наночастицы согласно любому из вариантов осуществления 83-84 субъекту или в клетку.

87. Способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание или нарушение, ассоциированные с РТС, включающий введение субъекту согласно любому из вариантов осуществления 1-80, или фармацевтической композиции согласно любому из 81-82, или липидной наночастицы согласно любому из вариантов осуществления 83-84, за счет чего осуществляется лечение субъекта, у которого имеется заболевание или нарушение.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры представлены для дополнительной иллюстрации некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения, однако не предполагают ограничения объема настоящего изобретения; из их иллюстративной природы будет понятно, что в

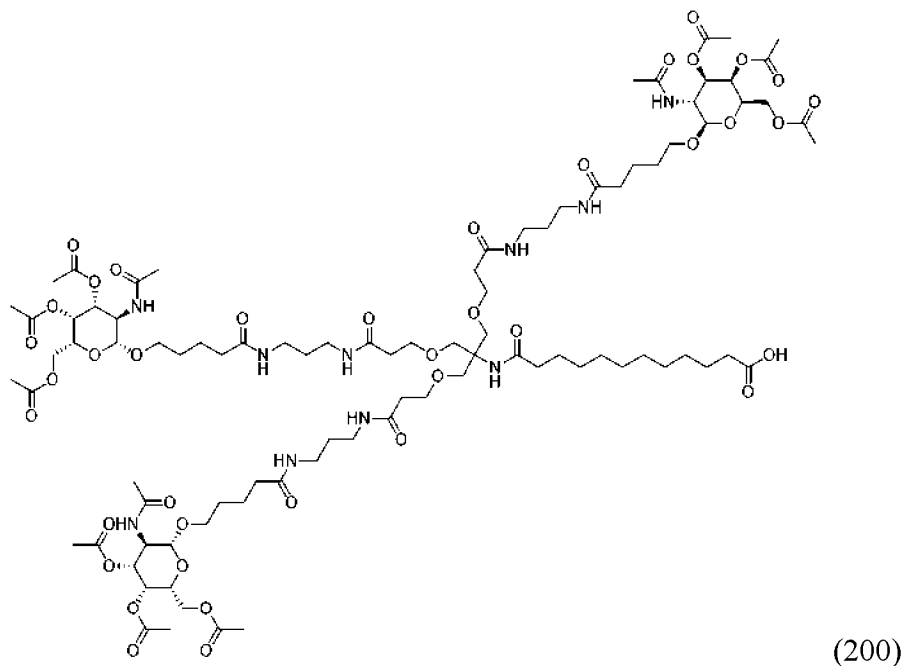
качестве альтернативы можно применять другие процедуры, способы или методики, известные специалистам в данной области.

Оглавление для примеров

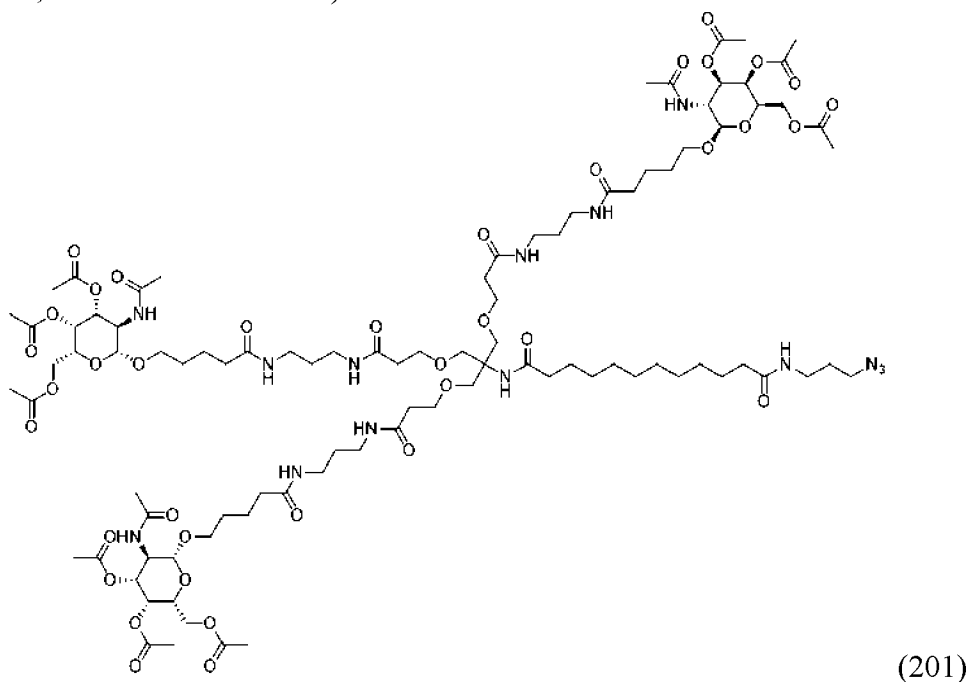
Пример 1	Получение выбранных ASGPR-связывающих структурных единиц
Пример 2	Получение выбранных нуклеотидов
Пример 3	Синтез иллюстративных TREM
Пример 4	Синтез концевого аминокислотного линкера для TREM
Пример 5	Синтез TREM, содержащих ASGPR-связывающую структурную единицу
Пример 6	Синтез конъюгированных с биотином молекул TREM для использования в качестве зондов
Пример 7	Синтез конъюгированных с биотином молекул TREM для использования в качестве зондов
Пример 8	Анализ GalNAc-TREM посредством HPLC
Пример 9	Анализ GalNAc-TREM посредством масс-спектрометрии
Пример 10	In vitro доставка GalNAc-TREM в клетки, экспрессирующие ASGPR
Пример 11	In vitro доставка GalNAc-TREM в первичные гепатоциты человека
Пример 12	Сквозное прочитывание кодона преждевременной терминации (PTC) в репортерном белке с помощью введения TREM, содержащих ASGPRG-связывающую структурную единицу, посредством трансфекции
Пример 13	Сквозное прочитывание кодона преждевременной терминации (PTC) в репортерном белке с помощью введения TREM, содержащих ASGPR-связывающую структурную единицу, в клетки, экспрессирующие ASGPR
Пример 14	Сквозное прочитывание кодона преждевременной терминации (PTC) в ORF альфа-галактозидазы (GLA) посредством введения TREM, содержащей ASGPR-связывающую структурную единицу
Пример 15	Сквозное прочитывание кодона преждевременной терминации (PTC) в ORF альфа-галактозидазы (GLA) с получением функционального белка GLA посредством введения TREM, содержащей ASGPR-связывающую структурную единицу
Пример 16	Коррекция миссенс-мутации в ORF с помощью введения GalNAc-TREM
Пример 17	Оценка уровней белковой экспрессии с SMC-содержащей ORF с помощью введения GalNAc-TREM
Пример 18	Модулирование скорости трансляции белка с SMC-содержащей ORF с помощью введения GalNAc-TREM

Пример 1. Получение выбранных ASGPR-связывающих структурных единиц

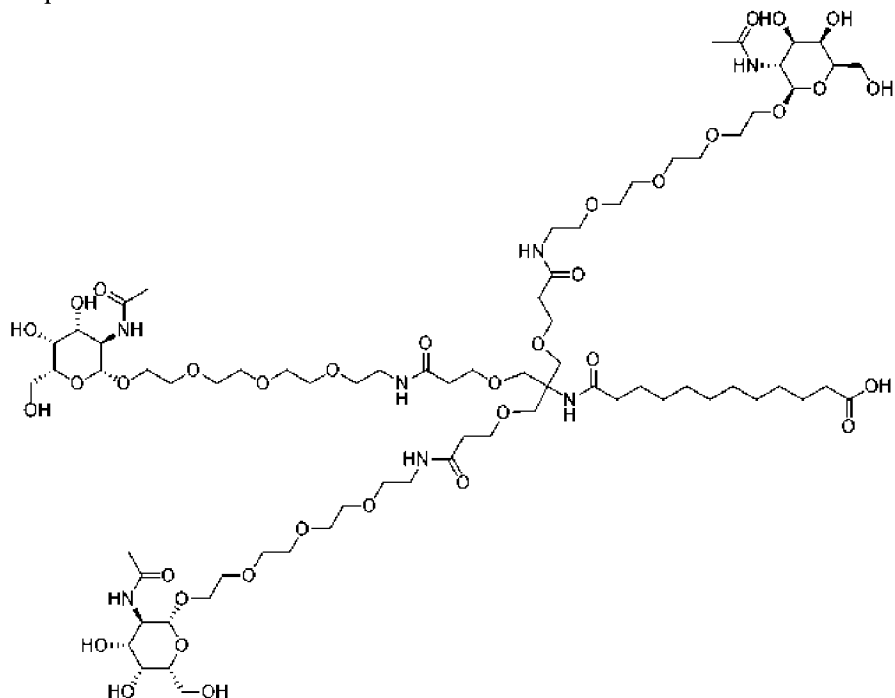
Соединение 200: 11-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-16,16-бис((3-((3-(5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пентанамидо)-пропил)амино)-3-оксопропокси)метил)-5,11,18-триоксо-14-окса-6,10,17-триазанонаксан-29-овая кислота (соединение 100) может быть получено в соответствии с процедурами, приведенными в Nair K. et al. (2014) *J. Am. Chem. Soc.*, 134(49), 16958-16961, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.



Соединение 201: азид тройного GalNAc (N-(N-пропаргилдодеканоиламидо)-трис{2-окса-6,10-диаза-5,11-диоксо-15-[3,4,6-три-О-ацетил-2-ацетамидо-2-дезоксi-β-D-глюкопиранозилокси]пентадецил}метан) является коммерчески доступным (например, от Primetich; каталожный № 0079).

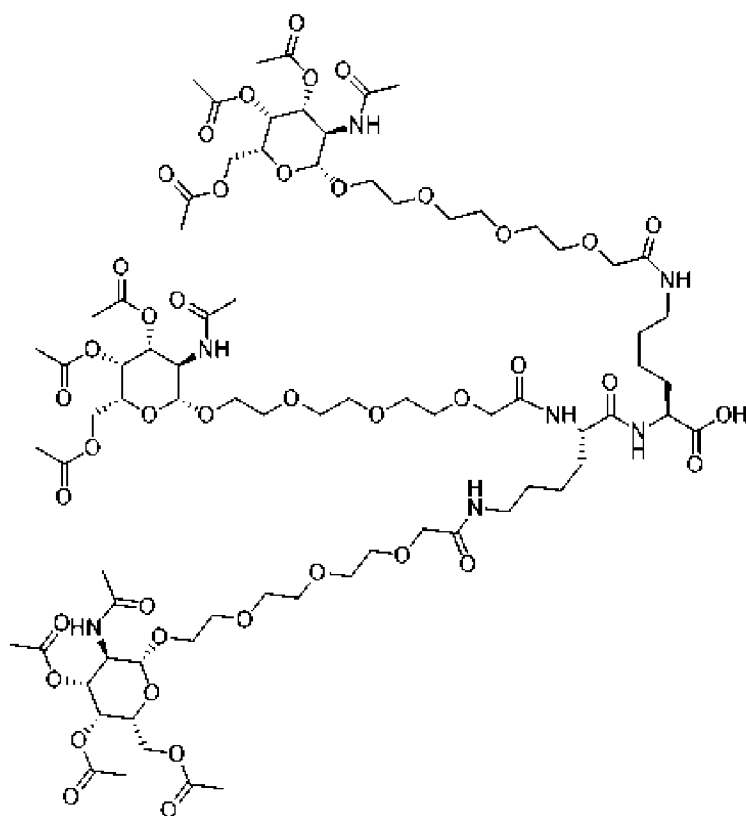


Соединение 202: 1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-18,18-бис(17-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-дигидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-5-оксо-2,9,12,15-тетраокса-6-азагептадецил)-13,20-диоксо-3,6,9,16-тетраокса-12,19-диазагептриаконтан-31-овая кислота



(202)

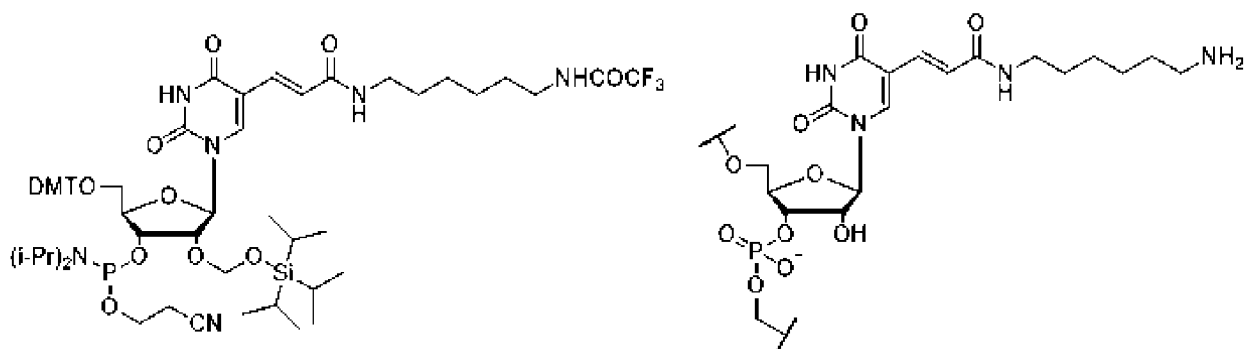
Соединение 203: (17S,20S)-1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-20-(1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-11-оксо-3,6,9-триокса-12-азагексадекан-16-ил)-17-(2-(2-(2-(2-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-ацетамидо-4,5-диацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этоксид)этоксид)этоксид)ацетамидо)-11,18-диоксо-3,6,9-триокса-12,19-диазагеникозан-21-овую кислоту получали в соответствии с процедурами, указанными в патенте США № 9796756, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.



(203)

Пример 2. Получение выбранных нуклеотидов

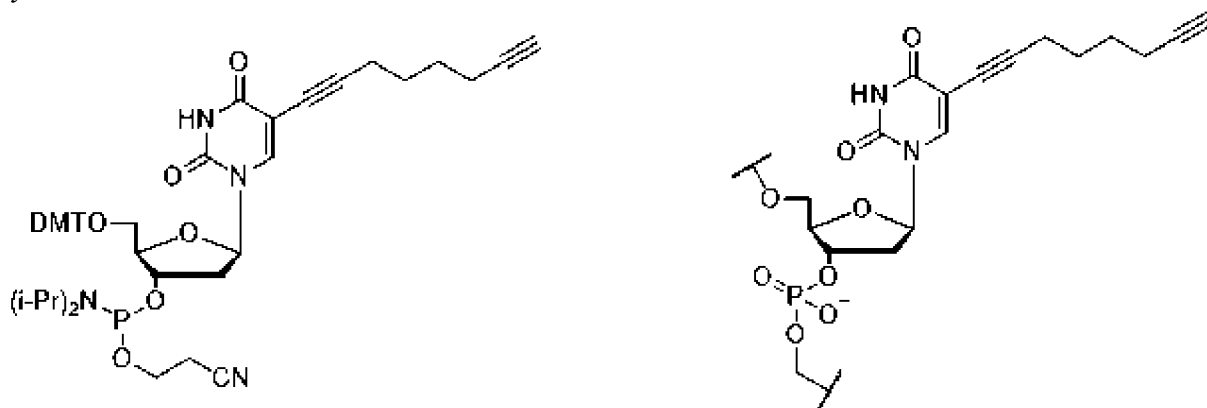
Аминонуклеиновое основание 1: модифицированные нуклеотиды, содержащие аминную "ручку" при нуклеиновом основании, такие как AN1 (С6-У фосфорамидит (5'-диметокситритил-5-[N-(трифторацетиламиногексил)-3-акрилимидо]уридин, 2'-О-триизопропилсилилоксиметил-3'-[(2-цианоэтил)-(N, N-диизопропил)]фосфорамидит)), можно приобрести у Glen Research; каталожный № 10-3039. Вкратце, приобрели аминомодификатор С6-У-фосфорамидит с первичным амином, защищенным как трифторацетат, и его встраивали в TREM с получением аминонуклеинового основания AN1.



(AN1)

Алкиновое нуклеиновое основание 2: модифицированные нуклеотиды, содержащие алкиновую "ручку" при нуклеиновом основании, такие как AN2 (С8-алкин-dT-CE фосфорамидит (5'-диметокситритил-5-(окта-1,7-диинил)-2'-дезокситуридин, 3'-[(2-цианоэтил)-(N, N-диизопропил)]фосфорамидит)), можно приобрести у Glen Research; каталожный № 10-1540. С8-алкин-dT-CE фосфорамидит внедряют в молекулы TREM

посредством стандартных химических реакций на основе фосфорамидитов с получением аминонуклеинового основания AN2.



(AN2)

Пример 3. Синтез иллюстративных TREM

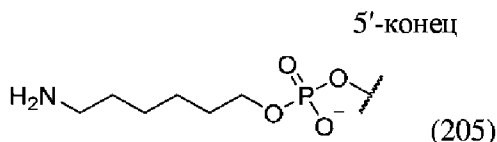
В данном примере описан синтез иллюстративных TREM. TREM можно химически синтезировать и очищать с помощью HPLC в соответствии с стандартными способами твердофазного синтеза и химических реакций на основе фосфорамидитов (см., например, Scaringe S. et al. (2004) *Curr Protoc Nucleic Acid Chem*, 2.10.1-2.10.16; Usman N. et al. (1987) *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 7845-7854). Иллюстративные нуклеотидные фосфорамидиты, используемые в синтезах, включают 5'-O-диметокситритил-N6-(бензоил)-2'-O-трет-бутилдиметилсилиладенозин-3'-O-(2-цианоэтил-N, N-диизопропиламино)фосфорамидит, 5'-O-диметокситритил-N4-(ацетил)-2'-O-трет-бутилдиметилсилилцитидин-3'-O-(2-цианоэтил-N, N-диизопропиламино)фосфорамидит, 5'-O-диметокситритил-N2-(изобутирил)-2'-O-трет-бутилдиметилсилилгуанозин-3'-O-(2-цианоэтил-N, N-диизопропиламино)фосфорамидит и 5'-O-диметокситритил-2'-O-трет-бутилдиметилсилилуридин-3'-O-(2-цианоэтил-N, N-диизопропиламино)фосфорамидит.

Данным образом синтезировали большое число TREM, включая, среди прочего (1) некогнатную TREM для аргинина (например, TREM-Arg-TGA), которая содержит последовательность ARG-UCU-TREM, но с последовательностью антикодона, соответствующей UCA вместо UCU (т. е. SEQ ID NO: 622); (2) некогнатную TREM для серина, названную TREM-Ser-TAG, которая содержит последовательность SER-GCU-TREM, но с последовательностью антикодона, соответствующей CUA вместо GCU (т. е. SEQ ID NO: 653); и (3) некогнатную TREM для глутамина, названную TREM-Gln-TAA, которая содержит последовательность GLN-CUG-TREM, но с последовательностью антикодона, соответствующей UUA вместо CUG (т. е. SEQ ID NO: 650).

Пример 4. Синтез TREM с концевым аминлинкером

В данном примере описан синтез молекул TREM с аминлинкером на 5'-конце. Аминлинкер добавляют к 5'-концу олигонуклеотидов посредством химических реакций на основе фосфорамидитов на устройстве для синтеза. Например, TFA-амино C6-CED-фосфорамидит может быть внедрен на 5'-конце олигонуклеотида (соединение 205). Аналогичную химическую реакцию можно применять для присоединения аминлинкера к

3'-концу.

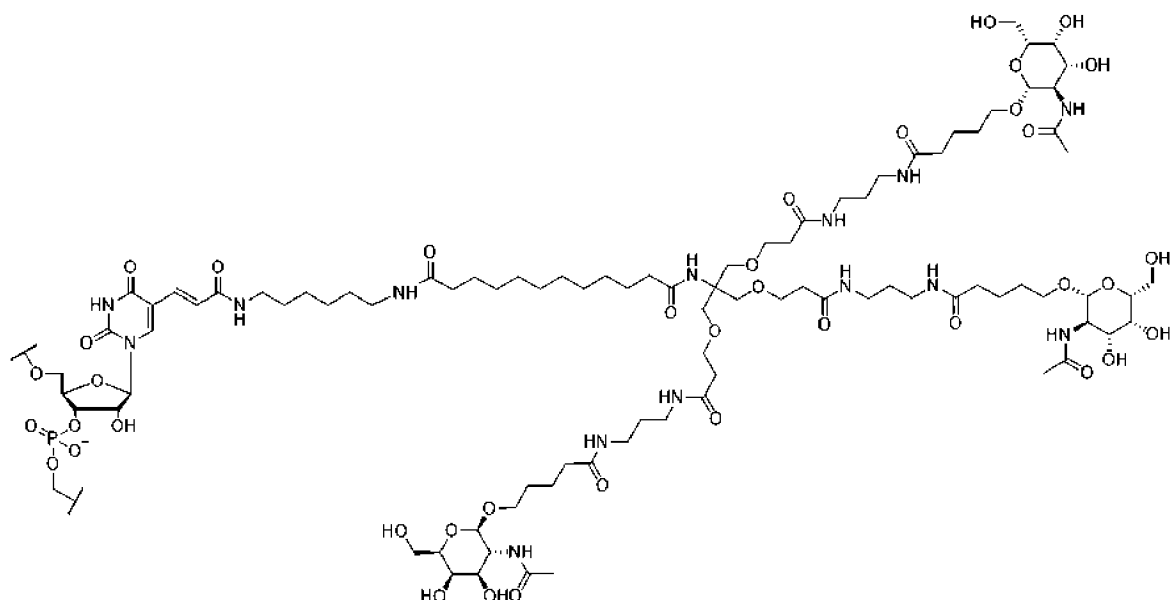


Дополнительно, амиолинкар может быть внедрен в последовательность TREM путем применения фосфорамидита, содержащего аминогексильный линкер. В таких случаях может использоваться соединение, такое как 6-(4-монометокситритиламино)гексил-(2-цианоэтил)-(N, N-диизопропил)фосфорамидит, который является коммерчески доступным от ChemGenes; каталожный № CLP-1563.

Пример 5. Синтез TREM, содержащих ASGPR-связывающую структурную единицу

В данном примере описан синтез иллюстративной TREM, содержащей ASGPR-связывающую структурную единицу. Можно применять несколько способов присоединения ASGPR-связывающих структурных единиц к TREM, включая использование образования амидов, и может применяться клик-химия на основе триазола.

Например, молекулу карбоновой кислоты с трехразветвленным GalNAc (соединение 200) из примера 1 присоединяли к олигонуклеотидам, несущим амиолинкеры, посредством реакции образования амидной связи. Вкратце, раствор соединения 200 (2 эквивалента), HATU (1,8 эквивалента) и диизопропилэтиламина (8 эквивалентов) в сухом ацетонитриле (или сухом DMF) встряхивали на вортексе в течение 2 минут. К данному раствору добавляли водный раствор TREM, несущей амиолинкар (1 эквивалент), такой как TREM, несущая амиолинкар, указанный в примере 4. Реакционную смесь встряхивали в течение 2 минут и выдерживали при комнатной температуре в течение 60 минут, после чего растворитель удаляли под вакуумом, разбавляли водой и очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии или ионообменной хроматографии. В случаях, если структурные единицы на основе GalNAc содержали защитные группы, такие защитные группы удаляли с помощью подходящей обработки. Например, если свободные гидроксильные группы в структурных единицах на основе GalNAc были защищены ацетильными группами, проводили обработку с применением гидроксида аммония в течение 6 ч при комнатной температуре с последующей очисткой с получением конечного конъюгата GalNAc-TREM (206).



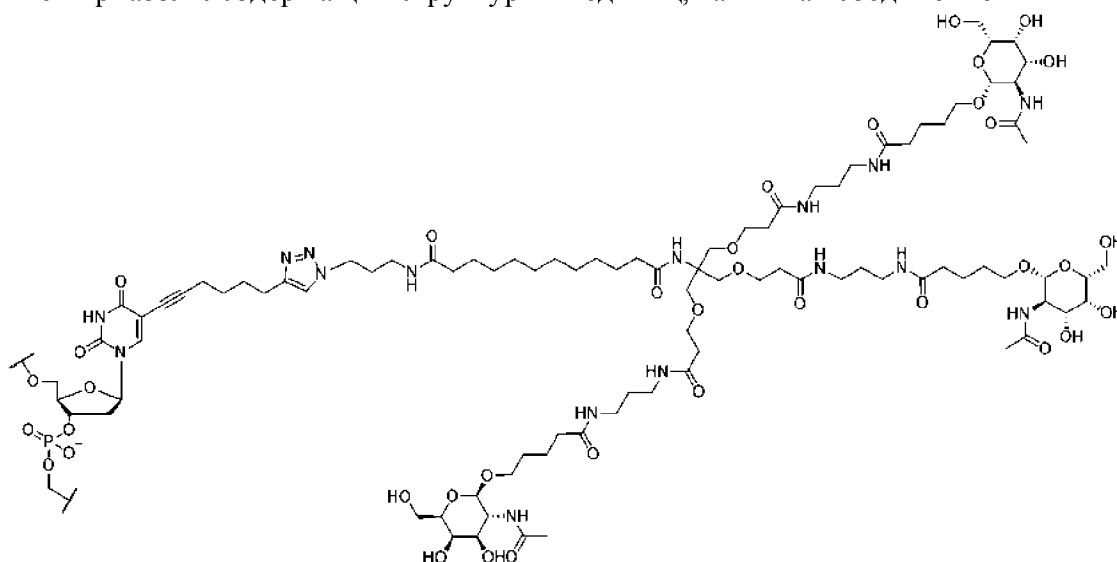
(206)

ASGPR-связывающие структурные единицы, несущие свободный карбоксилат, такие как соединения 200, 202 и 203, также сначала активировали до пентафторфениловых сложных эфиров (PFP) с последующим присоединением свободного амина на TREM, либо на 3'-, либо на 5'-конце или во внутренней области на амине нуклеинового основания (например, линкер на нуклеиновом основании).

Дополнительно, TREM присоединяли к различным ASGPR-связывающим структурным единицам путем превращения определенных ASGPR-связывающих структурных единиц, несущих свободные карбоксилаты, таких как соединения 200, 202 и 203, в N-гидроксисукцинимид (NHS)-активированные соединения. Вкратце, ASGPR-связывающие структурные единицы, несущие карбоксилат, растворяли в диметилформамиде (DMF) и N-гидроксисукцинимиде (NHS, 1,1 экв.) и добавляли N, N-диизопропилкарбодиимид (1,1 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и присоединяли непосредственно с TREM без дополнительной очистки. TREM, несущую свободную аминную группу, такую как TREM с концевым аминлинкером или TREM, несущая модифицированный нуклеотид (например, AN1 или AN2), растворяли в 4:6 об./об. смеси 50 мМ буфера на основе карбоната/бикарбоната натрия, pH 9,6, и диметилсульфоксида (DMSO). К данному раствору добавляли 1,2 молярного эквивалента раствора ASGPR-связывающей структурной единицы, активированной сложным эфиром NHS, в DMF. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего добавляли еще 1,2 молярного эквивалента раствора ASGPR-связывающей структурной единицы, активированной сложным эфиром NHS, в DMF. Через 1 час реакционную смесь разбавляли в 15 раз водой, фильтровали через 1,2 мкм фильтр и очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (препаративная колонка Xbridge C18 19×50 мм с применением 100 мМ ацетата триэтиламина pH 7/95% буферной системы на основе ацетонитрила). Затем удаляли все защитные группы на ASGPR-связывающих структурных единицах, например, путем обработки с помощью 3М ацетата

натрия, pH 5,2, и 80% этанола.

В качестве альтернативы молекулы TREM, несущие алкиновую группу, конъюгировали с ASGPR-связывающими структурными единицами, несущими азидную группу, такую как азид тройного GalNAc (соединение 201). Реакцию проводили посредством азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемого медью (Saneyoshi H. et al. (2017) Bioorg. Med. Chem, 25, 3350-3356; включенный в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте) и очищали с применением стандартных методик с получением триазилилсодержащих структурных единиц, таких как соединение 207 ниже.



(207)

В таблице 12 обобщен перечень TREM, содержащих ASGPR-связывающую структурную единицу, полученных в соответствии с протоколами, представленными в данном документе. Каждая TREM в последовательности либо является неконъюгированной (например, контроль), либо конъюгирована с одним из i) ASGPR-связывающей структурной единицы, описанной в данном документе (сокращенно называемой в таблице "GalNAc"); ii) флуорофора, такого как Cy3; и/или iii) линкера (сокращенно называемого в таблице "5-LC-N"). Молекулярную массу каждой TREM подтверждали с помощью LC-MS, при этом обнаружили, что определенная молекулярная масса находится в пределах +/- 0,04% от рассчитанной молекулярной массы для каждой TREM.

Таблица 12. Иллюстративные TREM, содержащие ASGPR-связывающую структурную единицу

№ соединения	SEQ ID NO.	Описание	Последовательность	Расчетная MW
99	622	Arg-TGA (неконъюгированная)	GGCUCCGUGGCGCAAUGGAU AGCGCAUUGGACUUCAAAUU CAAAGGUUCCGGGUUCGAGU CCCGGCGGAGUCGCCA	
100	623	Arg-TGA (1-	[GalNAc]-[TE]-	26,355,7

		G-GalNAc - связь на 5'- конце)	GGGCUCCGUGGCGCAAUGGA UAGCGCAUUGGACUUCAAAU UCAAAGGUUCCGGGUUCGAG UCCCGGCGGAGUCGCCA	
101	624	Arg-TGA (16- U-GalNAc)	GGCUCCGUGGCGCAAU[GalNA c] GGAUAGCGCAUUGGACUUCA AAUUCAAAGGUUCCGGGUUC GAGUCCCGGCGGAGUCGCCA	26,343,8
102	625	Arg-TGA (20- U-GalNAc)	GGCUCCGUGGCGCAAUGGAU[GalNAc]AGCGCAUUGGACUUC AAAUUCAAAGGUUCCGGGUU CGAGUCCCGGCGGAGUCGCC A	26,343,8
103	626	Arg-TGA (47- U-GalNAc)	GGCUCCGUGGCGCAAUGGAU AGCGCAUUGGACUUCAAAUU CAAAGGU[GalNAc]UCCGGGU UCGAGUCCCGGCGGAGUCGC CA	26,343,8
104	627	Arg-TGA (16- U-GalNAc) и 5'-Cy3	[Cy3]GGCUCCGUGGCGCAAU[GalNAc]GGAUAGCGCAUUGGA CUUCAAAUUCAAAGGUUCCG GGUUCGAGUCCCGGCGGAGU CGCCA	26,851,0
105	628	Arg-TGA (20- U-GalNAc) и 5'-Cy3	[Cy3]GGCUCCGUGGCGCAAUG GAU[GalNAc]AGCGCAUUGGA CUUCAAAUUCAAAGGUUCCG GGUUCGAGUCCCGGCGGAGU CGCCA	26,851,0
106	629	Arg-TGA (47- U-GalNAc) и 5'-Cy3	[Cy3]GGCUCCGUGGCGCAAUG GAUAGCGCAUUGGACUUCAA AUUCAAAGGU[GalNAc]UCCG GGUUCGAGUCCCGGCGGAGU CGCCA	26,851,0

107	630	Arg-TGA (16- линкер)	GGCUCCGUGGCGCAAU[5-LC- N] GGAUAGCGCAUUGGACUUCA AAUUCAAAGGUUCCGGGUUC GAGUCCCCGGCGGAGUCGCCA	24,676,9
108	631	Arg-TGA (20- линкер)	GGCUCCGUGGCGCAAUGGAU[5-LC- N]AGCGCAUUGGACUUCAAA UUCAAAGGUUCCGGGUUCGA GUCCCCGGCGGAGUCGCCA	24,676,9
109	632	Arg-TGA (47- линкер)	GGCUCCGUGGCGCAAUGGAU AGCGCAUUGGACUUCAAAU CAAAGGU[5-LC- N]UCCGGGUUCGAGUCCC GGCGGAGUCGCCA	24,676,9
110	633	Gln-TAA (16- U-GalNAc)	GGUUCCAUGGUGUAAU[GalN Ac]GGUAAGCACUCUGGACUU UAAAUCCAGCGAUCCGAGUU CGAGUCUCGGUGGAACCUCC A	25,890,5
111	634	Gln-TAA (19- U-GalNAc)	GGUUCCAUGGUGUAAUGGU[GalNAc]AAGCACUCUGGACUU UAAAUCCAGCGAUCCGAGUU CGAGUCUCGGUGGAACCUCC A	25,890,5
112	635	Gln-TAA (16- U-GalNAc) и 5'-Cy3	[Cy3]GGUUCCAUGGUGUAAU[GalNAc]GGUAAGCACUCUGGA CUUAAAUCCAGCGAUCCGA GUUCGAGUCUCGGUGGAACC UCCA	26,397,7
113	636	Gln-TAA (19- U-GalNAc) и 5'-Cy3	[Cy3]GGUUCCAUGGUGUAAUG GU[GalNAc]AAGCACUCUGGA CUUAAAUCCAGCGAUCCGA GUUCGAGUCUCGGUGGAACC UCCA	26,397,7

114	637	Gln-TAA (47- U-GalNAc) и 5'-Cy3	[Cy3]GGUUCCAUGGUGUAAUG GUAAGCACUCUGGACUUUAA AUCCAGCGAU[GalNAc]CCGAG UUCGAGUCUCGGUGGAACCU CCA	26,397,7
115	638	Gln-TAA (16- линкер)	GGUUCCAUGGUGUAAU[5-LC- N]GGUAAGCACUCUGGACUUU AAAUCCAGCGAUCCGAGUUC GAGUCUCGGUGGAACCUCCA	24,223,6
116	639	Gln-TAA (19- линкер)	GGUUCCAUGGUGUAAUGGU[5- -LC- N]AAGCACUCUGGACUUUAAA UCCAGCGAUCCGAGUUCGAG UCUCGGUGGAACCUCCA	24,223,6
117	640	Gln-TAA (47- линкер)	GGUUCCAUGGUGUAAUGGUA AGCACUCUGGACUUUAAAUC CAGCGA U[5-LC- N]CCGAGUUCGAGU CUCGGUGGAACCUCCA	24,223,6
118	641	Ser-TAG (1- G-GalNAc - связь на 5'- конце)	[GalNAc]-[TE]- GACGAGGUGGCCGAGUGGUU AAGGCGAUGGACUCUAAAUC CAUUGUGCUCUGCACGCGUG GGUUCGAAUCCCAUCCUCGU CGCCA	29,170,4
119	642	Ser-TAG (16- U-GalNAc)	GACGAGGUGGCCGAGU[GalN Ac]GGUUAAGGCGAUGGACUC UAAAUCCAUUGUGCUCUGCA CGCGUGGGUUCGAAUCCCAU CCUCGUCGCCA	29,158,4
120	643	Ser-TAG (20- U-GalNAc)	GACGAGGUGGCCGAGUGGUU [GalNAc]AAGGCGAUGGACUC UAAAUCCAUUGUGCUCUGCA CGCGUGGGUUCGAAUCCCAU CCUCGUCGCCA	29,158,4

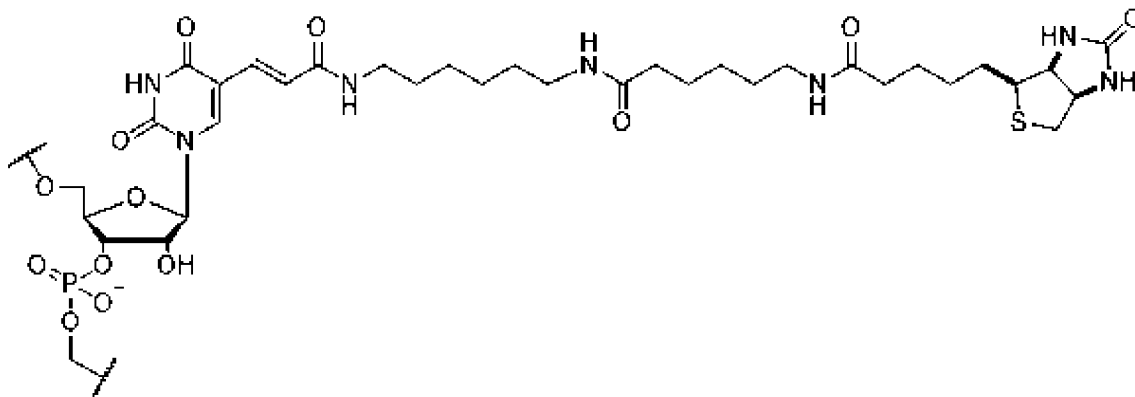
121	644	Ser-TAG (46-U-GalNAc)	GACGAGGUGGCCGAGUGGUU AAGGCGAUGGACUCUAAAUC CAUUGU[GalNAc]GCUCUGCAC GCGUGGGUUCGAAUCCCAUC CUCGUCGCCA	29,158,4
122	645	Ser-TAG (20-U-GalNAc) и 5'-Cy3	[Cy3]GACGAGGUGGCCGAGUG GUU[GalNAc]AAGGCGAUGGA CUCUAAAUCCAUGUGCUCU GCACGCGUGGGUUCGAAUCC CAUCCUCGUCGCCA	29,665,7
123	646	Ser-TAG (46-U-GalNAc) и 5'-Cy3	[Cy3]GACGAGGUGGCCGAGUG GUUAAGGCGAUGGACUCUAA AUCCAUGU[GalNAc]GCUCU GCACGCGUGGGUUCGAAUCC CAUCCUCGUCGCCA	29,665,7
124	647	Ser-TAG (16-линкер)	GACGAGGUGGCCGAGU[5-LC- N]GGUUAAGGCGAUGGACUC UAAAUCCAUGUGCUCUGCA CGCGUGGGUUCGAAUCCCAU CCUCGUCGCCA	27,491,6
125	648	Ser-TAG (20-линкер)	GACGAGGUGGCCGAGUGGUU [5-LC- N]AAGGCGAUGGACUCUAA AUCCAUGUGCUCUGCACGC GUGGGUUCGAAUCCCAUCCU CGUCGCCA	27,491,6
126	649	Ser-TAG (46-линкер)	GACGAGGUGGCCGAGUGGUU AAGGCGAUGGACUCUAAAUC CAUUGU[5-LC- N]GCUCUGCACGCGUGGGU UCGAAUCCCAUCCUCGUCGC CA	27,491,6
127	650	Gln-TAA (неконъюгированная)	GGUCCAUGGUGUAAUGGUA AGCACUCUGGACUUUAAAUC CAGCGAUCCGAGUUCGAGUC	

			UCGGUGGAACCUCCA	
128	651	Gln-TAA-1-G-GalNAc	[GalNAc]-[TE]- GGUCCAUUGGUGUAAUGGUA AGCACUCUGGACUUUAAAUC CAGCGAUCCGAGUUCGAGUC UCGGUGGAACCUCCA	
129	652	Gln-TAA-47-U-GalNAc	GGUCCAUUGGUGUAAUGGUA AGCACUCUGGACUUUAAAUC CAGCGAU[GalNAc]CCGAGUUC GAGUCUCGGUGGAACCUCCA	
130	653	Ser-TAG (неконъюгированная)	GACGAGGUGGCCGAGUGGUU AAGGCGAUGGACUCUAAAUC CAUUGUGCUCUGCACGCGUG GGUUCGAAUCCCAUCCUCGU CGCCA	
131	654	Ser-TAG (16-U-GalNAc) и 5'-Cy3	[Cy3]GACGAGGUGGCCGAGU[GalNAc]GGUUAAGGCGAUGGA CUCUAAAUCCAUUGUGCUCU GCACGCGUGGGUUCGAAUCC CAUCCUCGUCGCCA	

Пример 6. Синтез конъюгированных с биотином молекул TREM для использования в качестве зондов

В данном примере описан синтез конъюгированной с биотином молекулы TREM. Эти молекулы можно использовать в качестве имитаторов конъюгата GalNAc-TREM, например, и они могут быть применимы для исследования того, какие положения вдоль последовательности TREM подходят для мечения. (+)-Биотин-N-гидроксисукцинимидный сложный эфир можно приобрести у Sigma-Aldrich (каталожный № H1759). Молекулы TREM, несущие свободный амин, можно синтезировать так, как описано ранее, например, в примере 4, затем присоединить к (+)-биотин N-гидроксисукцинимидному сложному эфиру с получением амидной связи в соответствии со способом, например, который описан в Bengstrom M.M. et al. (1990) *Nucleos. Nucleot. Nucl.* 9, 123-127. Вкратце, раствор молекул TREM с аминомодификацией основания и избыток (+)-биотин-N-гидроксисукцинимидного сложного эфира можно смешивать вместе и встряхивать на вортексе в течение нескольких часов при 37°C. Для определения того, завершена ли реакция, используют LCMS-анализ. Растворитель удаляют под вакуумом и полученный остаток разбавляют водой, затем подвергают очистке с применением обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением конечного соединения (например, соединения 208)

Например, биотиновую структурную единицу размещали в положении 20 и положении 47 на некогнатных молекулах TREM для аргинина, названных TREM-Arg-TGA-биотин-20 и TREM-Arg-TGA-биотин-47 соответственно. Молекулы некогнатной TREM для аргинина содержат последовательность основной части ARG-UCU-TREM, но с последовательностью антикодона, соответствующей UCA вместо UCU.

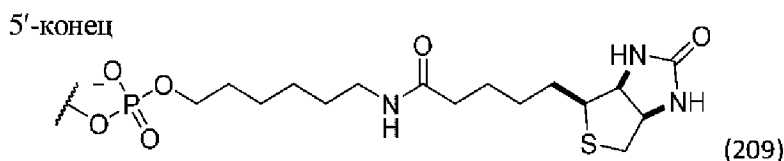


(208)

Пример 7. Синтез конъюгированных с биотином молекул TREM для использования в качестве зондов

В данном примере описан синтез молекул TREM, конъюгированных с биотином на 5'-конце. (+)-Биотин-N-гидроксисукцинимидный сложный эфир можно приобрести у Sigma-Aldrich (каталожный № H1759). Молекулы TREM с амиолинкером на 5'-конце могут быть получены, например, как описано в примере 4. Аминомодифицированную TREM затем присоединяли к (+)-биотин-N-гидроксисукцинимидному сложному эфиру с образованием амидной связи в соответствии со способом, например, указанным в Bengstrom M. et al. (1990) *Nucleos. Nucleot. Nucl.* 9, 123-127. Вкратце, раствор TREM с аминомодификацией и избыток (+)-биотин-N-гидроксисукцинимидного сложного эфира смешивают вместе и встряхивают на вортексе в течение нескольких часов при 37°C. Для определения того, завершена ли реакция, используют LCMS-анализ. Растворитель удаляют под вакуумом и полученный остаток разбавляют водой, затем подвергают очистке с применением обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением конечного соединения (например, соединения 209)

Например, биотиновую структурную единицу размещали на некогнатной молекуле TREM для аргинина, называемой TREM-Arg-TGA-5'-биотин. Молекулы некогнатной TREM для аргинина содержат последовательность основной части ARG-UCU-TREM, но с последовательностью антикодона, соответствующей UCA вместо UCU.



(209)

Пример 8. Анализ GalNAc-TREM посредством HPLC

В примере описан анализ молекул GalNAc-TREM посредством HPLC. Молекулы

GalNAc-TREM можно анализировать с помощью HPLC, например, для оценки чистоты и гомогенности композиций. Для этого анализа можно использовать систему Waters Aquity UPLC с колонкой BEH C18 Waters (2,1 мм x 50 мм x 1,7 мкм). Образцы можно приготовить путем растворения 0,5 нмоль олигонуклеотида в 75 мкл воды и введения 2 мкл раствора. Используемые буферы могут представлять собой 50 mM ацетат диметилгексиламмония с 10% CH₃CN (ацетонитрил) в качестве буфера А и 50 mM ацетат диметилгексиламмония в 75% CH₃CN в качестве буфера В (градиент 25-75% буфера В за 5 мин) при скорости потока 0,5 мл/мин при 60°C.

Пример 9. Анализ GalNAc-TREM посредством масс-спектрометрии

В примере описан масс-спектрометрический анализ молекул GalNAc-TREM. Данные ESI-LCMS для олигонуклеотидов можно получать на масс-спектрометре Thermo Ultimate 3000-LTQ-XL. Образцы можно приготовить путем растворения 0,5 нмоль олигонуклеотида в 75 мкл воды и введения 10 мкл раствора непосредственно в предколону Novatia C18 (HTCS-HTC1-4). После введения в предколону образец можно элюировать непосредственно на LTQ-MS с помощью 85% CH₃CN, 50 mM HFIP (гексафтор-2-пропанол), 10 мкМ EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота), 0,35% DIPEA (N, N-диизопропилэтиламин) и определять соотношение массы к заряду (масса/заряд).

Пример 10. In vitro доставка GalNAc-TREM в клетки, экспрессирующие ASGPR

В данном примере описана *in vitro* доставка иллюстративных GalNAc-конъюгированных TREM в клетки U2OS, экспрессирующие ASGPR, при гипнотических условиях (без средства для трансфекции). Способы, описанные в данном примере, можно адаптировать для оценивания уровней GalNAc-TREM в ASGPR-экспрессирующих клетках после доставки.

Модификация клетки-хозяина

Линию клеток U2OS, сконструированную для стабильной экспрессии рецептора ASGP (ASGPR), получали с применением трансфекции плазмидами и отбора. Вкратце, клетки совместно трансфицировали плазмидой, кодирующей ген ASGPRI, и кассетой для отбора по устойчивости к пурамицину. На следующий день клетки отбирали с помощью пурамицина. Оставшиеся клетки размножали и тестировали в отношении экспрессии ASGPR.

Доставка GalNAc-TREM при гипнотических условиях

Клетки U2OS со сконструированным ASGPR собирали и разбавляли до 4×10^4 клеток/мл в полной ростовой среде и 100 мкл разбавленной суспензии клеток добавляли в 96-луночный планшет (3904, Corning, США). Планшет помещали в инкубатор при 37°C, 5% CO₂ для прикрепления клеток ко дну лунок. Через 20-24 часа различные GalNAc-TREM, модифицированные с помощью флуорофора на 5'-конце (Cy3), разбавляли до 10-кратной концентрации (например, 1000 нМ) в воде без РНКаза и добавляли в лунку при разведении 1:10. Планшет помещали в инкубатор при 37°C, 5% CO₂ в течение 20-24 ч перед проведением количественного анализа тРНК для определения внутриклеточных уровней GalNAc-TREM.

Количественная оценка доставки тРНК с применением визуализации живых клеток

Через 20-24 ч после доставки тРНК планшет вынимали из инкубатора. После отсасывания культуральной среды Hoeschst 33342 (ThermoFisher, США) разбавляли до 1:10000 в полной ростовой среде и добавляли к клеткам. Планшет инкубировали при комнатной температуре (~25°C) в течение 10 мин, затем промывали с помощью 1X DPBS в течение 6 раз. После последней промывки в планшет добавляли полную ростовую среду (100 мкл на/лунка). Затем планшет визуализировали под микроскопом ImageXpress Pico (Molecular Device, США) с тремя каналами (Cy3/DAPI/светлое поле) при 20X увеличении. Среднее значение интенсивности канала Cy3 определяли количественно с помощью функции "Подсчет клеток" из программного обеспечения микроскопа. Свободное поглощение Gln-TAA, конъюгированной с GalNAc в трех разных положениях (соединения 112, 113 и 114) вдоль TREM, у ASGPR1-экспрессирующих клеток U2OS обнаруживали с помощью визуализации метки Cy3 с помощью флуоресцентной микроскопии (фиг. 1A-1F). На клетки отрицательного контроля (фиг. 1G-1H) воздействовали неконъюгированными Gln-TAA TREM, при этом на положительный контроль (фиг. 1I-1J) воздействовали GalNAc-модифицированными Gln-TAA TREM с применением реагента для трансфекции RNAiMAX. На фиг. 2 представлено количественное определение среднего значения интенсивности результатов микроскопии, демонстрирующих, что свободное поглощение TREM было таким же хорошим, как поглощение TREM, облегченное с помощью трансфекции. Аналогичные результаты получали с применением модифицированных TREM Ser-TAG (соединения 122 и 123; фиг. 3A-3H и фиг. 4) и Arg-TGA (соединения 104, 105 и 106; фиг. 5A-5J и фиг. 6).

Пример 11. *In vitro* доставка GalNAc-TREM в первичные гепатоциты человека

В данном примере описана *in vitro* доставка GalNAc-конъюгированных TREM в первичные гепатоциты человека в гимнотических условиях (без средства для трансфекции). Способы, описанные в данном примере, можно адаптировать для оценивания уровней GalNAc-TREM в гепатоцитах после доставки.

Один криофлакон Liverpool, криоконсервированные подходящие для посева гепатоциты человека от 10 доноров (X008001-P, BioIVT, США), осторожно размораживали и разбавляли в предварительно нагретой среде INVITROGRO CP при 37°C. Общее количество клеток и число жизнеспособных клеток определяли с применением счетчика клеток. При успешной процедуре размораживания ожидалась жизнеспособность >70%. Клетки дополнительно разбавляли до 7×10^5 жизнеспособных клеток/мл и 70 мкл разбавленной суспензии клеток высевали в покрытый коллагеном 96-луночный планшет (354649, Corning, США). Планшет осторожно покачивали взад-вперед и из стороны в сторону для равномерного распределения клеток. Планшет помещали в инкубатор при 37°C, 5% CO₂. Через 2 часа планшет осторожно промывали с помощью среды INVITROGRO CP. GalNAc-TREM разбавляли до рабочей концентрации (например 100 нМ) в ростовой среде и добавляли в лунку. Планшет помещали в инкубатор при 37°C, 5% CO₂ в течение 20-24 ч перед проведением количественного анализа тРНК для определения

внутриклеточных уровней GalNAc-TREM.

Количественная оценка доставки тРНК с применением визуализации живых клеток с помощью Cy3

Через 20-24 ч после доставки тРНК планшет вынимали из инкубатора. После отсасывания культуральной среды Hoeschst 33342 (62249, Thermofisher, США) разбавляли до 1:10000 в среде INVITROGRO CP и добавляли к клеткам. Планшет инкубировали при комнатной температуре (~25°C) в течение 10 мин, затем промывали с помощью 1X DPBS в течение 6 раз. После последней промывки в планшет добавляли среду INVITROGRO CP (100 мкл/лунка). Затем планшет визуализировали под микроскопом ImageXpress Pico (Molecular Device, США) с тремя каналами (Cy3/DAPI/светлое поле) при 20X увеличении. Среднее значение интенсивности канала Cy3 определяли количественно с помощью функции "Подсчет клеток" из программного обеспечения микроскопа. На фиг. 7А-7J изображены фотографии флуоресцентной микроскопии Cy3-конъюгированных модифицированных Gln-TAA TREM. Свободное поглощение TREM первичными гепатоцитами человека было таким же эффективным, как у клеток, инкубированных с TREM и реагентом для трансфекции, или лучше. На фиг. 8 представлено количественное определение поглощения каждой TREM, измеренное с помощью среднего значения интенсивности. Аналогичные результаты получали с Ser-TAG TREM (фиг. 9А-9Н и фиг. 10) и Arg-TGA TREM (фиг. 11А-11J и фиг. 12).

Пример 12. Сквозное прочитывание кодона преждевременной терминации (PTC) в репортерном белке с помощью введения TREM, содержащих ASGPRG-связывающую структурную единицу, посредством трансфекции

В данном примере описан анализ для тестирования способности некогатных TREM, несущих ASGPR-связывающую структурную единицу ("GalNAc-TREM"), осуществлять сквозное прочитывание PTC в клетке, экспрессирующей белок, имеющий PTC. В данном примере описаны три разные GalNAc-модифицированные TREM (Gln-TAA, Ser-TAG или Arg-TGA), хотя также можно применять TREM, определяющие любую из других 19 аминокислот. Конкретные протестированные GalNAc TREM обобщены в таблице 12 выше.

Модификация клетки-хозяина

Линию клеток, сконструированную для стабильной экспрессии репортерной конструкции NanoLuc, содержащей кодон преждевременной терминации (PTC), получали с использованием системы FlpIn в соответствии с инструкциями производителя.

Доставка некогатной GalNAc-TREM в клетки-хозяева посредством трансфекции

Чтобы гарантировать надлежащий фолдинг каждой TREM, GalNAc-TREM нагревали при 85°C в течение 2 минут и затем резко охлаждали до 4°C в течение 5 минут. Для доставки GalNAc-TREM в клетки с репортером NanoLuc реакцию обратной трансфекции проводили на клетках с репортером NanoLuc с применением липофектамина RNAiMAX (ThermoFisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями изготовителя. Вкратце, 5 мкл 2,5 мкМ раствора GalNAc-TREM разбавляли в 20 мкл смеси

RNAiMAX/OptiMEM. После осторожного перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре 25 мкл GalNAc-TREM/смеси для трансфекции добавляли в 96-луночный планшет и выдерживали в течение 20-30 мин перед добавлением клеток. Клетки с репортером NanoLuc собирали и разбавляли до 4×10^5 клеток/мл в полной ростовой среде, и 100 мкл разбавленной суспензии клеток добавляли в планшет, содержащий GalNAc-TREM, и перемешивали. Через 24 ч для поддержания жизнеспособности клеток в 96-луночный планшет добавляли 100 мкл полной ростовой среды.

Анализ супрессии трансляции

Для отслеживания эффективности GalNAc-TREM в отношении сквозного прочитывания РТС в репортерной конструкции через 48 часов после доставки GalNAc-TREM в клетки проводили биолуминесцентный анализ NanoGlo (Promega, США) в соответствии с инструкцией производителя. Вкратце, клеточную среду заменяли и давали уравновеситься до комнатной температуры. Реагент NanoGlo готовили путем смешивания буфера с субстратом при соотношении 50:1. 50 мкл смешанного реагента NanoGlo добавляли в 96-луночный планшет и перемешивали на встряхивателе при 600 об./мин в течение 10 мин. Через 2 мин планшет центрифугировали при 1000g, а затем проводили стадию 5-мин инкубации при комнатной температуре перед измерением биолуминесценции образца. В качестве положительного контроля использовали клетку-хозяина, экспрессирующую репортерную конструкцию NanoLuc без РТС. В качестве отрицательного контроля использовали клетку-хозяина, экспрессирующую репортерную конструкцию NanoLuc с РТС, но без трансфекции GalNAc-TREM. Эффективность GalNAc-TREM измеряли как соотношение люминесценции NanoLuc в экспериментальном образце и люминесценции NanoLuc в положительном контроле или как соотношение люминесценции NanoLuc в экспериментальном образце и люминесценции NanoLuc в отрицательном контроле. Ожидалось, что если GalNAc-TREM является функциональной, она сможет осуществлять сквозное прочитывание стоп-мутации в репортере NanoLuc и давать показания люминесценции выше, чем показания люминесценции, измеренные в отрицательном контроле. Если GalNAc-TREM была нефункциональной, "спасение" стоп-мутации не происходило, и обнаруживали люминесценцию, которая меньше или равна отрицательному контролю. Gln-TAA TREM, каждая из которых модифицирована с помощью GalNAc в разных положениях, демонстрировали зависимость от концентрации способность к сквозному прочитыванию в репортерных клетках ASGPR1-U2OS-nLuc-PTC (фиг. 13). Ser-TAG и Arg-TGA TREM демонстрировали аналогичную зависимость от концентрации способность к сквозному прочитыванию (фиг. 14 и 15).

Оценивание влияние включения ASGPR-связывающих структурных единиц в последовательность TREM, и они обобщены в таблице 13 ниже. Данные для каждой модифицированной TREM представлены в виде $\log_2$ -кратных изменений по сравнению с холостым образцом, где "1" указывает на $\log_2$ -кратное изменение на менее 4,00; "2" указывает интервал от $\log_2$ -кратного изменения, составляющего 4,01 или больше, до $\log_2$ -кратного изменения менее 7,00; и "3" указывает на $\log_2$ -кратное изменение, превышающее

или равное 7,01. Результаты показывают, что ASGPR-связывающие структурные единицы и другие модификации допускались во многих положениях, но конкретные сайты были чувствительны к модификации или проявляли повышенную активность при модификации.

Таблица 13. Способность к сквозному прочитыванию у иллюстративных TREM, модифицированных с помощью ASGPR-связывающей структурной единицы

№ соединения	Результаты
100	1
101	2
102	2
103	2
104	2
105	2
106	2
107	2
108	2
109	2
110	2
111	2
112	2
113	2
114	3
115	3
116	3
117	3
118	1
119	3
120	1
121	1
122	1
123	1
124	3
125	3
126	3

Пример 13. Сквозное прочитывание кодона преждевременной терминации (PTC) в репортерном белке с помощью введения TREM, содержащих ASGPR-

связывающую структурную единицу, в клетки, экспрессирующие ASGPR

В данном примере описан анализ для тестирования способности некогатной GalNAc-TREM осуществлять сквозное прочитывание РТС в линии клеток, экспрессирующих репортерный белок, имеющий РТС. В данном примере описаны определенные последовательности TREM, хотя можно применять некогатную TREM, определяющую любую из 20 аминокислот.

Модификация клетки-хозяина

Линию клеток, сконструированную для стабильной экспрессии ASGPR и репортерной конструкции NanoLuc, содержащей кодон преждевременной терминации (РТС), получали с использованием системы FlpIn в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, клетки HEK293T (293T ATCC ® CRL-3216) подвергали совместной трансфекции вектором экспрессии, содержащим репортер NanoLuc с РТС, таким как pcDNA5/FRT-NanoLuc-TAA, и вектором экспрессии Flp-рекомбиназа pOG44 с использованием Lipofectamine 2000 в соответствии с инструкциями производителя. Через 24 часа среду заменяют свежей средой. На следующий день клетки разделяют в соотношении 1:2 и проводят отбор с помощью 100 мкг/мл гигромицина в течение 5 дней. Оставшиеся клетки размножают и тестируют в отношении экспрессии репортерной конструкции. После стадии размножения клетки совместно трансфицировали плазмидой, кодирующей ген ASGRI, и кассетой для отбора, такой как кассета устойчивости к пуромицину. На следующий день клетки отбирают с помощью пуромицина. Оставшиеся клетки размножают и тестируют в отношении экспрессии ASGPR.

Синтез и приготовление некогатной GalNAc-TREM

В данном примере некогатную GalNAc-TREM для аргинина получают таким образом, что она содержит последовательность основной части ARG-UCU-TREM, но с последовательностью антикодона, соответствующей UCA вместо UCU, и конъюгирована со структурной единицей на основе GalNAc. Некогатная GalNAc-TREM для аргинина может быть синтезирована, как описано ранее, и ее качество контролировали с применением способов, описанных в данном документе. Чтобы гарантировать надлежащий фолдинг, TREM нагревают до 85°C в течение 2 минут, а затем резко охлаждают до 4°C в течение 5 минут.

Доставка некогатной GalNAc-TREM в клетки-хозяева

100 нМ некогатной GalNAc-TREM для аргинина может быть доставлено в клетки млекопитающих химическим или с применением реагентов для трансфекции, как описано в данном документе.

Анализ супрессии трансляции

Для отслеживания эффективности некогатной GalNAc-TREM для аргинина в отношении сквозного прочитывания РТС в репортерной конструкции клетки оценивали примерно через 24-48 часов после доставки TREM. Клеточную среду заменяют и клеткам дают уравновеситься до комнатной температуры. ONE-Glo™ EX реагент в объеме, равном объему клеточной среды, добавляют в лунку и перемешивают на орбитальном шейкере при

500 об./мин в течение 3 мин, после чего добавляют NanoDLR™ Stop & Glo в объеме, равном объему клеточной среды, и после чего перемешивают на орбитальном шейкере при 500 об./мин в течение 3 мин. Реакционную смесь инкубируют при комнатной температуре в течение 10 мин и активность NanoLuc обнаруживают с помощью считывания люминесценции на планшет-ридере. В качестве положительного контроля используют клетку-хозяина, экспрессирующую репортерную конструкцию NanoLuc без PTC. В качестве отрицательного контроля используют клетку-хозяина, экспрессирующую репортерную конструкцию NanoLuc с PTC, но без трансфекции GalNAc-TREM. Эффективность GalNAc-TREM измеряют как соотношение люминесценции NanoLuc в экспериментальном образце и люминесценции NanoLuc в положительном контроле. Ожидается, что если некогатная TREM для аргинина является функциональной, то может происходить сквозное прочитывание стоп-мутации в репортере NanoLuc и обеспечиваться показатель люминесценции выше, чем показатель люминесценции, измеряемый для отрицательного контроля. Если некогатная TREM для аргинина является нефункциональной, "спасение" стоп-мутации может не происходить, и выявляют люминесценцию, которая меньше или равна таковой у отрицательного контроля.

Пример 14. Сквозное прочитывание кодона преждевременной терминации (PTC) в ORF альфа-галактозидазы (GLA) посредством введения TREM, содержащей ASGPR-связывающую структурную единицу

В данном примере описан анализ для тестирования способности некогатной GalNAc-TREM осуществлять сквозное прочитывание PTC, такого как R220X, в открытой рамке считывания (ORF) альфа-галактозидазы (GLA) в гепатоцитах, дифференцированных из перепрограммируемой клеточной линии, полученной от пациентов с болезнью Фабри. В данном примере описана некогатная GalNAc-TREM, хотя можно применять некогатную TREM, определяющую любую из других 19 аминокислот.

Клетки от пациента

Клетки-фибробласты, полученные от пациента с болезнью Фабри, имеющие PTC в открытой рамке считывания (ORF) альфа-галактозидазы (GLA), такой как R220X, можно получить из центра или организации, такой как институт Кориелла (каталожные №№ GM00881 и GM02769). Фибробласты, полученные от пациента, подвергают перепрограммированию в iPSC и подвергают дифференцировке в гепатоциты, как показано ранее (Takahashi, K. & Yamanaka, S. (2006) *Cell* **126**, 663-676 (2006); Park I. et al. (2008) *Nature* **451**, 141-146); Jia, B. et al. (2014) *Life Sci.* **108**, 22-29).

Синтез и приготовление некогатной GalNAc-TREM

В данном примере некогатную GalNAc-TREM для аргинина получают таким образом, что она содержит последовательность основной части ARG-UCU-TREM, но с последовательностью антикодона, соответствующей UCA вместо UCU, и конъюгирована со структурной единицей на основе GalNAc. Некогатную GalNAc-TREM для аргинина синтезируют, как описано ранее, и ее качество контролируют с применением способов, описанных в примерах 8-9. Чтобы гарантировать надлежащий фолдинг, TREM нагревают

до 85°C в течение 2 минут, а затем резко охлаждают до 4°C в течение 5 минут.

Доставка некогнатной GalNAc-TREM в гепатоциты

100 нМ некогнатной GalNAc-TREM для аргинина можно доставлять гимнотически в полученные из iPSC клетки гепатоцитов, берущие начало из фибробластов от пациента с болезнью Фабри.

Анализ супрессии трансляции

Для отслеживания эффективности некогнантной GalNAc-TREM для аргинина в отношении сквозного прочитывания РТС в ORF GLA через 24-48 часов после трансфекции клеточную среду заменяют и лизируют клетки. Применяя обнаружение посредством вестерн-блоттинга, эффективность некогнатной GalNAc-TREM измеряют как уровень экспрессии полноразмерного белка, в данном примере фермента GLA, в перепрограммированных клетках-гепатоцитах, в которые была введена доза некогнатной TREM для Arg, по сравнению с уровнями экспрессии GLA, наблюдаемыми в контрольных клетках-гепатоцитах, не получающих TREM. Например, в качестве контроля можно использовать клетки человека, не пораженного указанным заболеванием (т. е. клетки, имеющие ORF с транскриптом GLA WT). Ожидается, что если некогнантная GalNAc-TREM является функциональной, она может осуществлять сквозное прочитывание РТС, и уровень полноразмерного белка будет обнаруживаться на более высоких уровнях, чем наблюдается в перепрограммированных клетках-гепатоцитах, которым не была введена некогнантная GalNAc-TREM. Если некогнантная GalNAc-TREM не является функциональной, уровень полноразмерного белка будет обнаруживаться на аналогичном уровне, что и обнаруживается в фибробластах, полученных от пациента, или перепрограммированных клетках-гепатоцитах, которым не была введена некогнантная GalNAc-TREM.

Пример 15. Сквозное прочитывание кодона преждевременной терминации (РТС) в ORF альфа-галактозидазы (GLA) с получением функционального белка GLA посредством введения TREM, содержащей ASGPR-связывающую структурную единицу

В данном примере описан анализ для тестирования способности некогнатной GalNAc-TREM осуществлять сквозное прочитывание РТС, такого как R220X, в открытой рамке считывания (ORF) альфа-галактозидазы (GLA) в гепатоцитах, дифференцированных из линии перепрограммированных клеток, полученных от пациентов с болезнью Фабри, с обеспечением продуцирования функционального белка GLA. В данном примере описана некогнатная GalNAc-TREM для аргинина, хотя можно применять некогнатную TREM, определяющую любой из других 19 аминокислот. Клетки-фибробласты, полученные от пациента с болезнью Фабри, имеющие РТС в открытой рамке считывания (ORF) альфа-галактозидазы (GLA), такой как R220X, можно получить из центра или организации, такой как институт Кориелла (каталожные №№ GM00881 и GM02769). Клетки можно подвергнуть перепрограммированию и дифференцировке в соответствии с иллюстративными протоколами, представленными в примере 14.

Для отслеживания функциональности белка GLA, полученного в результате сквозного прочитывания РТС, опосредованного некогнатной GalNAc-TREM для аргинина, анализ активности белка GLA можно проводить с применением набора для анализа активности альфа-галактозидазы (Abscam) в соответствии с инструкциями изготовителя. В качестве альтернативы активность GLA можно определять с применением искусственного субстрата 4-метилумбеллиферил- α -D-галактозида, как описано ранее в Desnick RJ, *et al. J Lab Clin Med.* 1973; 81:157-71.

Пример 16. Коррекция миссенс-мутации в ORF с помощью введения GalNAc-TREM

В данном примере описано введение GalNAc-TREM для коррекции миссенс-мутации. В данном примере GalNAc-TREM транслирует репортер с миссенс-мутацией в белок дикого типа (WT) за счет включения аминокислоты WT (в миссенс-положении) в белок.

Модификация клетки-хозяина

Линию клеток, стабильно экспрессирующую репортерную конструкцию GFP, содержащую миссенс-мутацию, например T203I или E222G, которая предотвращает возбуждение GFP при длинах волн 470 нм и 390 нм, можно получать с использованием системы FlpIn в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, клетки HEK293T (293T ATCC ® CRL-3216) подвергают совместной трансфекции вектором экспрессии, содержащим репортер GFP с миссенс-мутацией, таким как pcDNA5/FRT-NanoLuc-TAA, и вектором экспрессии Flp-рекомбиназы pOG44 с использованием Lipofectamine 2000 в соответствии с инструкциями производителя. Через 24 часа среду заменяют свежей средой. На следующий день клетки разделяют в соотношении 1:2 и проводят отбор с помощью 100 мкг/мл гигромицина в течение 5 дней. Оставшиеся клетки размножают и тестируют в отношении экспрессии репортерной конструкции.

Трансфекция некогнатной GalNAc-TREM в клетки-хозяева

Для доставки GalNAc-TREM в клетки млекопитающих 100 нм TREM трансфицируют в клетки, экспрессирующие ORF, имеющую миссенс-мутацию, с использованием реагентов Lipofectamine 2000 в соответствии с инструкциями производителя. Через 6-18 часов среду для трансфекции удаляют и заменяют свежей полной средой.

Анализ коррекции миссенс-мутации

Для отслеживания эффективности GalNAc-TREM в отношении коррекции миссенс-мутации в репортерной конструкции, через 24-48 часов после гимнотической доставки GalNAc-TREM клеточную среду заменяют и измеряют флуоресценцию клеток. TREM, которая не конъюгирована со структурной единицей на основе GalNAc, используют в качестве отрицательного контроля в эксперименте, а клетки, экспрессирующие GFP WT, используют в качестве положительного контроля для анализа. Если GalNAc-TREM является функциональной, ожидается, что продуцируемый белок GFP флуоресцирует при освещении с длиной волны возбуждения 390 нм с применением флуориметра, как это

наблюдается в положительном контроле. Если GalNAc-TREM не является функциональной, продуцируемый белок GFP флуоресцирует только при возбуждении с длиной волны 470 нм, как это наблюдается в отрицательном контроле, что указывает на то, что миссенс-мутация не была скорректирована.

Пример 17. Оценка уровней белковой экспрессии с SMC-содержащей ORF с помощью введения GalNAc-TREM

В данном примере описано введение GalNAc-TREM для изменения уровней экспрессии SMC-содержащей ORF.

В данном примере для создания системы для изучения эффектов введения GalNAc-TREM на уровни белковой экспрессии SMC-содержащего белка с гена PNPL3A, кодирующего адипонутрин, плазмиду, содержащую последовательность ORF PNPL3A rs738408, трансфицируют в линию клеток нормальных гепатоцитов человека THLE-3, отредактированную с помощью CRISPR/Cas, чтобы она содержала мутацию сдвига рамки считывания в кодирующем экзоне PNPLA3 для нокаута эндогенного PNPLA3 (клетки THLE-3_PNPLA3KO). В качестве контроля аликвоту клеток THLE-3_PNPLA3KO трансфицируют плазмидой, содержащей последовательность ORF PNPL3A дикого типа.

Оценка уровня белка, полученного за счет SMC-содержащей ORF

GalNAc-TREM доставляют в клетки THLE-3_PNPLA3KO, содержащие последовательность ORF rs738408, а также в клетки THLE-3_PNPLA3KO, содержащие последовательность ORF PNPL3A дикого типа. В данном примере GalNAc-TREM содержит изоакцептор пролина, содержащий антикодон AGG, который спаривается с кодоном CCT, т. е. с последовательностью GGCUCGUUGGUCUAGGGGUAUGAUUCUCGCUUAGGGUGCGAGAGGUCCCCGGGUU CAAAUCCCCGGACGAGCCC. Анализ зависимости от времени выполняют в диапазоне от 30 минут до 6 часов с моментами времени в интервале один час. В каждый момент времени клетки трипсинизируют, промывают и лизируют. Клеточные лизаты анализируют посредством вестерн-блоттинга, и блоты исследуют с помощью антител против белка адипонутрина. В качестве контроля загрузки также исследуют контроль общей белковой загрузки, такой как GAPDH, актин или тубулин.

Способы, описанные в данном примере, можно адаптировать для применения при оценке уровней экспрессии белка адипонутрина в клетках, содержащих ORF rs738408.

Пример 18. Модулирование скорости трансляции белка с SMC-содержащей ORF с помощью введения GalNAc-TREM

В данном примере описано введение GalNAc-TREM для изменения скорости трансляции белка с SMC-содержащей ORF.

Для отслеживания эффектов добавления GalNAc-TREM на скорости элонгации при трансляции используют систему трансляции *in vitro*, в данном примере систему RRL (Promega), в которой изменение флуоресценции репортерного гена (GFP) с течением времени является заменителем для скоростей трансляции.

Оценка скорости трансляции белка с SMC-содержащей ORF

Сначала можно получать лизат клеток млекопитающих, обедненный эндогенной тРНК с применением антисмыслового олигонуклеотида, нацеливающегося на последовательность между антикодоном и вариабельной петлей (см., например, Cui et al. 2018. *Nucleic Acids Res.* 46(12):6387-6400). В данном примере TREM, содержащую изоакцептор аланина с антикодоном UGC, который спаривается с кодоном GCA, т. е. с последовательностью

GGGGAUGUAGCUCAGUGGUAGAGCGCAUGCUUUGCAUGUAUGAGGUCCCCGGGUU
CGAUCCCCGGCAUCUCCA, добавляют к лизату для анализа трансляции *in vitro* в дополнение к 0,1-0,5 мкг/мкл мРНК, кодирующей ORF TERT дикого типа, слитую с ORF GFP с помощью линкера, или мРНК, кодирующей ORF TERT rs2736098, слитую с ORF GFP с помощью линкера. Ход трансляции мРНК GFP отслеживают по увеличению флуоресценции на микропланшет-ридере при 37°C с использованием $\lambda_{ex}485/\lambda_{em}528$, при этом точки данных собирают каждые 30 секунд на протяжении 1 часа. Величину изменения флуоресценции с течением времени наносят на график для определения скорости элонгации при трансляции с ORF дикого типа по сравнению с ORF rs2736098 при добавлении GalNAc-TREM и без нее. Способы, описанные в данном примере, можно адаптировать для применения при оценке скорости трансляции ORF rs2736098 и ORF дикого типа в присутствии или в отсутствие GalNAc-TREM.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Эффекторная молекула на основе тРНК (TREM), содержащая:

(i) последовательность формулы А, содержащую:

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

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

каждый у независимо составляет 0 или 1; и

каждый х составляет 0 или 1; и

(ii) структурную единицу, связывающую асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR) (например, структурную единицу на основе GalNAc, например, GalNAc),

где ASGPR-связывающая структурная единица конъюгирована с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида TREM, или на конце (например, 5'- или 3'-конце) TREM, или в пределах межнуклеотидной связи TREM.

2. TREM по п. 1, где каждый х составляет 1.

3. TREM по любому из пп. 1-2, где структурная единица для ASGPR находится в пределах L1, домена ASt 1, L2, домена DH, L3, домена ACH, домена VL, домена TH, L4 или домена ASt.

4. TREM по любому из пп. 1-3, где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах L1.

5. TREM по любому из пп. 1-3, где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах домена ASt 1.

6. TREM по любому из пп. 1-3, где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах L2.

7. TREM по любому из пп. 1-3, где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах домена DH.

8. TREM по любому из пп. 1-3, где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах L3.

9. TREM по любому из пп. 1-3, где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах домена ACH.

10. TREM по любому из пп. 1-3, где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах домена VL.

11. TREM по любому из пп. 1-3, где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах домена TH.

12. TREM по любому из пп. 1-3, где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах L4.

13. TREM по любому из пп. 1-3, где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах домена ASt 2.

14. TREM по любому из пп. 1-3, где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах одного из L1, домена ASt 1 или домена ASt 2.

15. TREM по любому из пп. 1-14, где ASGPR-связывающая структурная единица

присоединена ковалентной связью к нуклеиновому основанию в пределах нуклеотида TREM, или на конце (например, 5'- или 3'-конце) TREM, или в пределах межнуклеотидной связи TREM (например, по атому азота или углерода в структурной единице, представляющей собой нуклеиновое основание).

16. TREM по любому из пп. 1-15, где ASGPR-связывающая структурная единица (например, структурная единица на основе GalNAc, например, GalNAc) связана с нуклеиновым основанием в пределах нуклеотида TREM.

17. TREM по любому из пп. 1-16, где нуклеиновое основание представляет собой встречающееся в природе нуклеиновое основание или не встречающееся в природе нуклеиновое основание.

18. TREM по любому из пп. 1-17, где нуклеиновое основание предусматривает урацил, аденин, гуанин, цитозин, тимин или их вариант.

19. TREM по любому из пп. 1-15, где ASGPR-связывающая структурная единица (например, структурная единица на основе GalNAc, например, GalNAc) связана с одним или обоими концами в пределах TREM.

20. TREM по п. 19, где ASGPR-связывающая структурная единица (например, структурная единица на основе GalNAc, например, GalNAc) связана с 5'-концом TREM.

21. TREM по п. 19, где ASGPR-связывающая структурная единица (например, структурная единица на основе GalNAc, например, GalNAc) связана с 3'-концом TREM.

22. TREM по любому из пп. 1-15, где ASGPR-связывающая структурная единица находится в пределах межнуклеотидной связи TREM.

23. TREM по любому из пп. 1-22, где TREM содержит последовательность любой из TREM, представленных в таблице 12, например, под SEQ ID NO. 622-654.

24. TREM по любому из пп. 1-23, где TREM содержит последовательность, которая на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-654, представленных в таблице 12.

25. TREM по любому из пп. 1-24, где TREM содержит последовательность, которая на по меньшей мере 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-654, представленных в таблице 12.

26. TREM по любому из пп. 1-25, где TREM содержит по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт, 60 нт, 65 нт, 70 нт или 75 нт (но меньше полной длины) из TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-654, раскрытых в таблице 12.

27. TREM по любому из пп. 1-26, где TREM содержит по меньшей мере 60 нт, 65 нт, 70 нт или 75 нт из TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-654, раскрытых в таблице 12.

28. TREM по любому из пп. 1-27, где TREM по меньшей мере 5 рибонуклеотидов (нт), 10 нт, 15 нт, 20 нт, 25 нт, 30 нт, 35 нт, 40 нт, 45 нт, 50 нт, 55 нт, 60 нт, 65 нт, 70 нт или

75 нт (но меньше полной длины) из TREM, которая на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-654, раскрытых в таблице 12.

29. TREM по любому из пп. 1-28, где TREM содержит по меньшей мере 60 нт, 65 нт, 70 нт или 75 нт из TREM, которая на по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентична TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-654, раскрытых в таблице 12.

30. TREM по любому из пп. 1-29, где TREM содержит последовательность, которая отличается не более чем 1 рибонуклеотидом (нт), 2 нт, 3 нт, 4 нт, 5 нт, 6 нт, 7 нт, 8 нт, 9 нт, 10 нт, 12 нт, 14 нт, 16 нт, 18 нт или 20 нт от TREM, представленной в таблице 12, например, под любым из SEQ ID NO. 622-652, представленных в таблице 12.

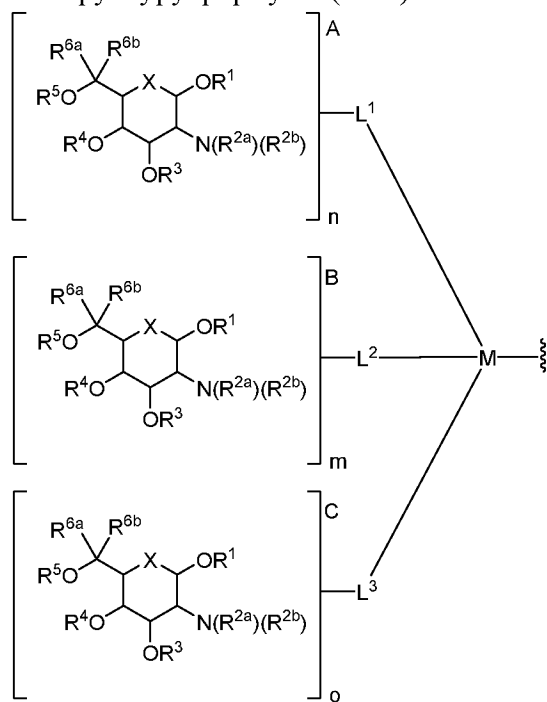
31. TREM по любому из пп. 1-30, где TREM выбрана из SEQ ID NO. 622, SEQ ID NO. 650 и SEQ ID NO. 653.

32. TREM по любому из пп. 1-31, где TREM на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO. 622.

33. TREM по любому из пп. 1-31, где TREM на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO. 650.

34. TREM по любому из пп. 1-31, где TREM на по меньшей мере 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична SEQ ID NO. 653.

35. TREM по любому из пп. 1-34, где ASGPR-связывающая структурная единица содержит структуру формулы (III-b):



(III-b), или ее соль, где:

каждый X независимо представляет собой O, N(R⁷) или S;

каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклил, $C(O)$ -алкил, $C(O)$ -алкенил, $C(O)$ -алкинил, $C(O)$ -гетероалкил, $C(O)$ -галогеналкил, $C(O)$ -арил, $C(O)$ -гетероарил, $C(O)$ -циклоалкил или $C(O)$ -гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R^8 ;

или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены с образованием гетероциклического кольца, необязательно замещены одним или несколькими R^8 ;

R^{2a} представляет собой водород или алкил;

R^{2b} представляет собой $-C(O)$ алкил (например, $C(O)CH_3$);

каждый из R^{6a} и R^{6b} представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, галоген, циано, нитро, $-OR^A$, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R^9 ;

R^7 представляет собой водород, алкил или $C(O)$ -алкил;

каждый из R^8 и R^9 независимо представляет собой водород, галоген, циано, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклил;

R^A представляет собой водород или алкил, алкенил, алкинил;

каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо представляет собой линкер;

каждый из m , n и o независимо представляет собой целое число от 1 до 100;

M представляет собой линкер,

где " $\{$ " представляет точку присоединения к точке разветвления, дополнительному линкеру или TREM, например, линкеру, нуклеиновому основанию, межнуклеотидной связи или концу в пределах последовательности TREM.

36. TREM по п. 35, где X представляет собой O .

37. TREM по любому из пп. 35-36, при этом каждый из R^1 , R^3 , R^4 и R^5 независимо представляет собой водород или алкил (например, CH_3).

38. TREM по любому из пп. 35-37, при этом R^{2a} представляет собой водород, и R^{2b} представляет собой $C(O)CH_3$.

39. TREM по любому из пп. 35-38, где каждый из R^{6a} и R^{6b} представляет собой водород.

40. TREM по любому из пп. 35-39, где каждый из m , n и o независимо представляет собой целое число от 1 до 10.

41. TREM по любому из пп. 35-40, где каждый из m , n и o независимо составляет 1.

42. TREM по любому из пп. 35-41, где каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо содержит алкиленовую, алкениленовую, алкиниленовую, гетероалкиленовую или галогеналкиленовую группу.

43. TREM по любому из пп. 35-42, где каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо является

расщепляемым или нерасщепляемым.

44. TREM по любому из пп. 35-43, где каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо содержит полиэтиленгликолевую группу.

45. TREM по любому из пп. 35-44, где М содержит алкиленовую, алкениленовую, алкиниленовую, гетероалкиленовую или галогеналкиленовую группу.

46. TREM по любому из пп. 35-45, где М содержит сложноэфирную, амидную, дисульфидную, эфирную, карбонатную, арильную, гетероарильную, циклоалкильную или гетероциклическую группу.

47. TREM по любому из пп. 35-46, где М является расщепляемым или нерасщепляемым.

48. TREM по любому из пп. 1-47, где ASGPR-связывающая структурная единица содержит структурную единицу на основе галактозы (Gal), галактозамина (GalNH_2) или N-ацетилгалактозамина (GalNAc).

49. TREM по любому из пп. 1-48, где ASGPR-связывающая структурная единица содержит несколько структурных единиц на основе галактозы (Gal), галактозамина (GalNH_2) или N-ацетилгалактозамина (GalNAc).

50. TREM по любому из пп. 1-49, где ASGPR-связывающая структурная единица содержит ASGPR-углевод и ASGPR-линкер.

51. TREM по любому из пп. 1-50, где ASGPR-связывающая структурная единица содержит структурную единицу на основе трехразветвленного GalNAc.

52. TREM по любому из пп. 1-51, где TREM представляет собой соединение, представленное в таблице 12, например, любое из соединений №№ 99-131.

53. TREM по любому из пп. 1-52, где у TREM сохраняется способность поддерживать синтез белка, например, относительно TREM, которая не содержит ASGPR-связывающую структурную единицу, или встречающейся в природе тРНК.

54. TREM по любому из пп. 1-53, где у TREM сохраняется способность загружаться синтетазой, например, относительно TREM, которая не содержит ASGPR-связывающую структурную единицу, или встречающейся в природе тРНК.

55. TREM по любому из пп. 1-54, где у TREM сохраняется способность связываться фактором элонгации, например, относительно TREM, которая не содержит ASGPR-связывающую структурную единицу, или встречающейся в природе тРНК.

56. TREM по любому из пп. 1-55, где у TREM сохраняется способность вводить аминокислоту в пептидную цепь, например, относительно TREM, которая не содержит ASGPR-связывающую структурную единицу, или встречающейся в природе тРНК.

57. TREM по любому из пп. 1-56, где у TREM сохраняется способность поддерживать элонгацию или поддерживать инициацию трансляции, например, относительно TREM, которая не содержит ASGPR-связывающую структурную единицу, или встречающейся в природе тРНК.

58. TREM по любому из пп. 1-57, где TREM характеризуется аффинностью связывания с ASGPR, составляющей от 0,01 нМ до 100 мМ.

59. TREM по любому из пп. 1-58, где TREM дополнительно содержит химическую модификацию (например, встречающуюся в природе модификацию или не встречающуюся в природе химическую модификацию).

60. Фармацевтическая композиция, содержащая TREM по любому из пп. 1-59.

61. Фармацевтическая композиция по п. 60, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый компонент, например, вспомогательное вещество.

62. Состав на основе липидных наночастиц, содержащий TREM по любому из пп. 1-59.

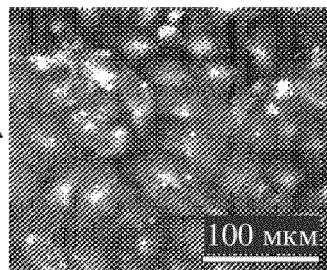
63. Состав на основе липидных наночастиц, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 60-61.

64. Способ получения TREM по любому из пп. 1-59.

65. Композиция для применения в лечении субъекта, у которого имеется заболевание или нарушение, ассоциированное с РТС, которое предусматривает введение субъекту TREM, содержащей ASGPR-связывающую структурную единицу, описанную в данном документе (например, TREM по любому из пп. 1-59), или фармацевтической композиции по любому из пп. 60-61, или состава на основе липидных наночастиц по любому из пп. 62-63, за счет чего осуществляется лечение субъекта, у которого имеется заболевание или нарушение.

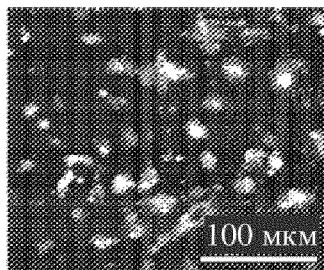
По доверенности

Суз



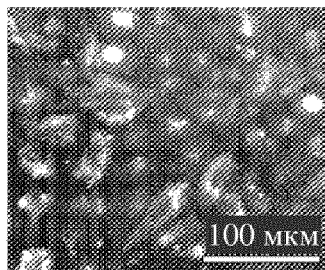
Соединение 112

ФИГ. 1А



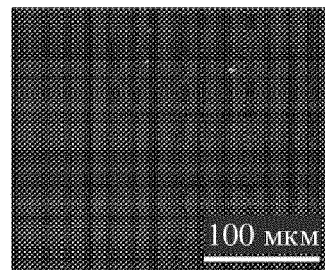
Соединение 113

ФИГ. 1С



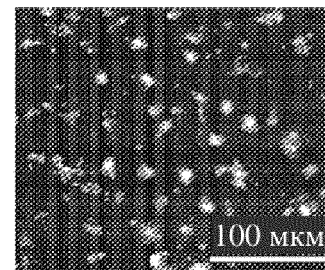
Соединение 114

ФИГ. 1Е



Отрицательный
контроль

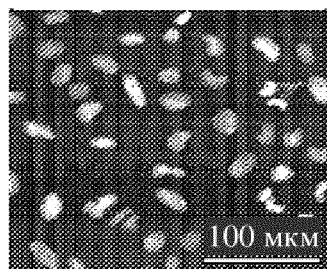
ФИГ. 1G



Положительный
контроль

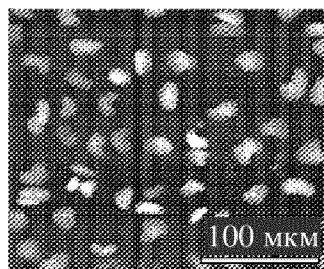
ФИГ. 1I

Ядра



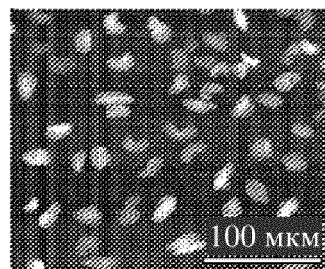
Соединение 112

ФИГ. 1В



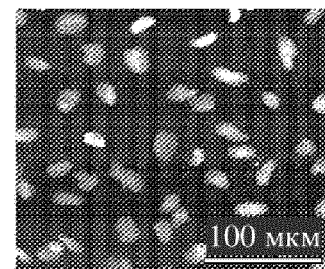
Соединение 113

ФИГ. 1D



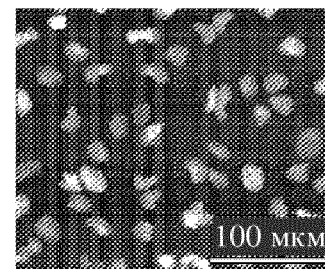
Соединение 114

ФИГ. 1F



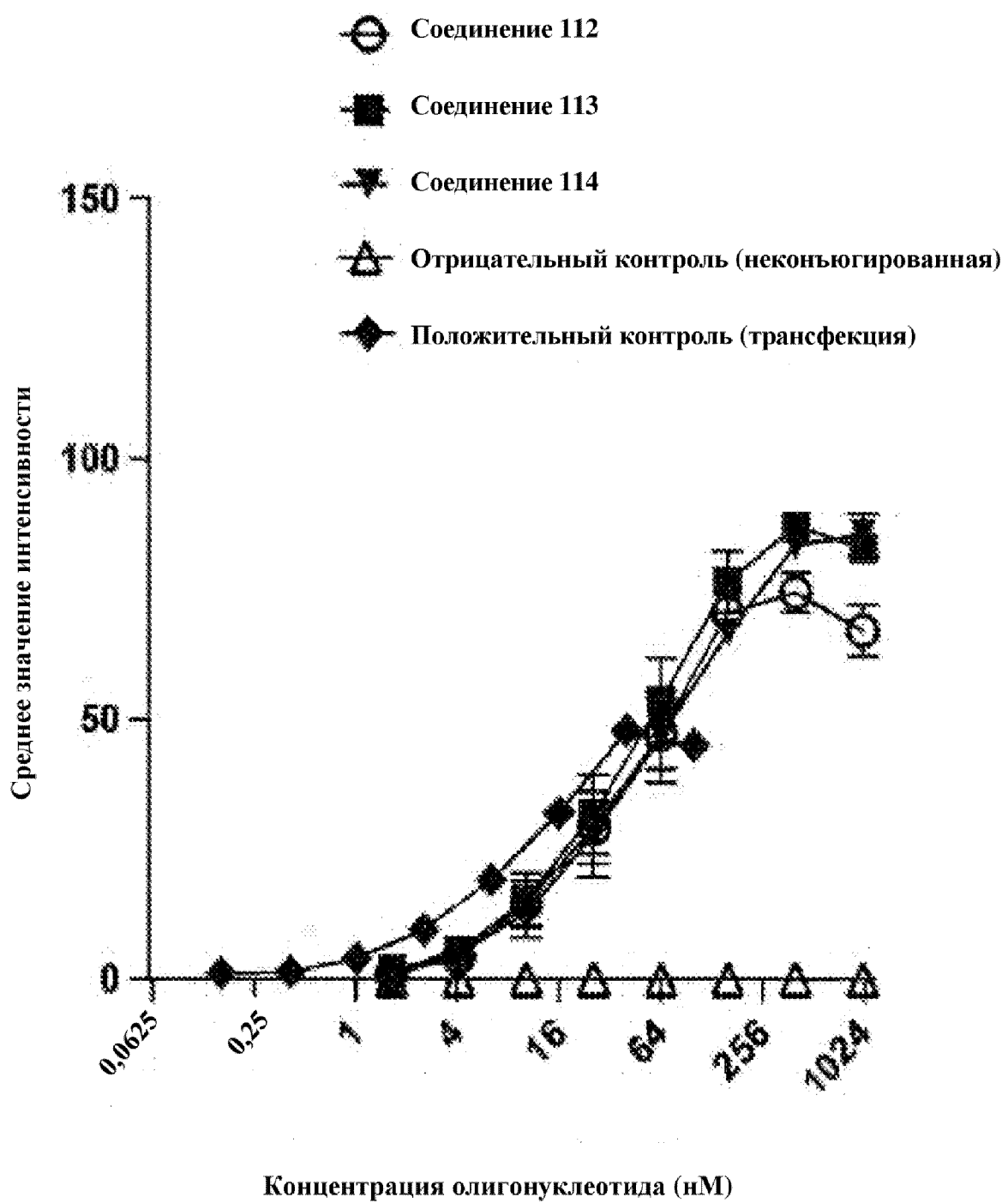
Отрицательный
контроль

ФИГ. 1H



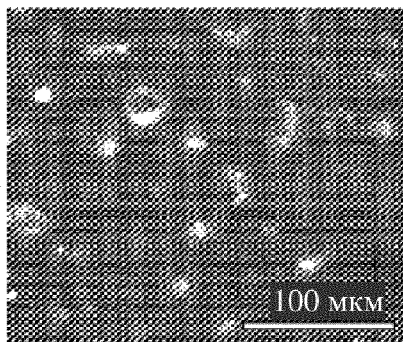
Положительный
контроль

ФИГ. 1J

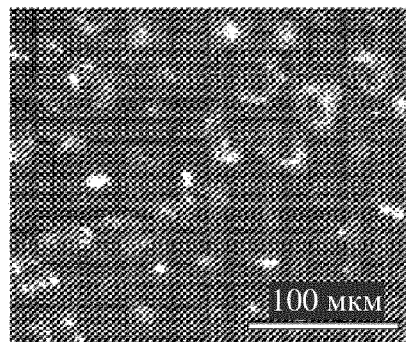


ФИГ. 2

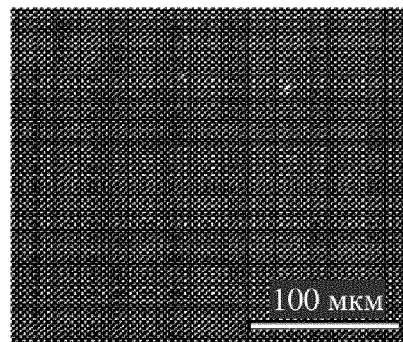
Cu3



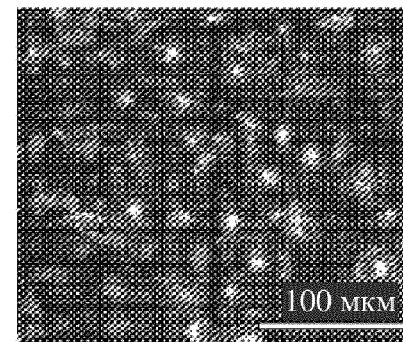
Соединение 122
ФИГ. 3А



Соединение 123
ФИГ. 3С

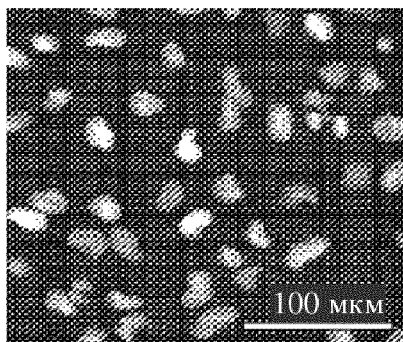


Отрицательный
контроль
ФИГ. 3Е

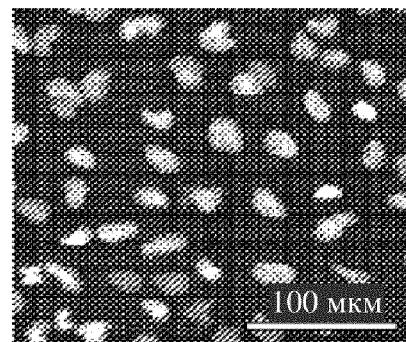


Положительный
контроль
ФИГ. 3G

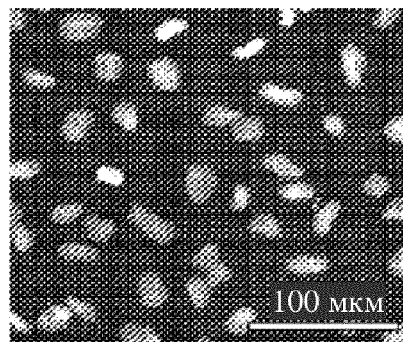
Ядра



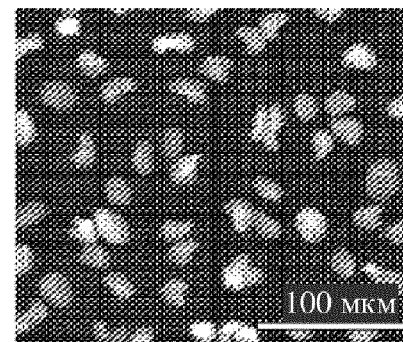
Соединение 122
ФИГ. 3В



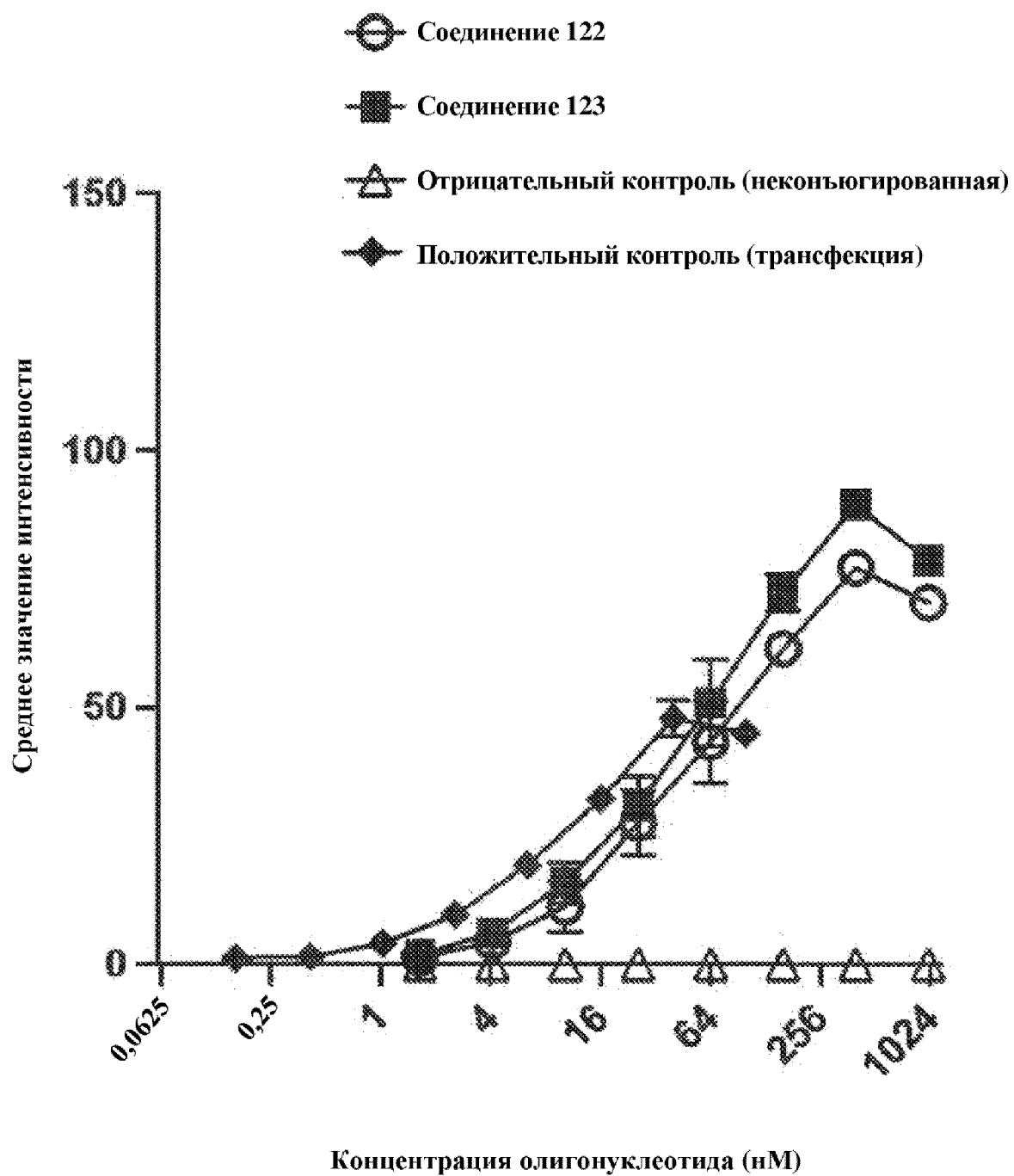
Соединение 123
ФИГ. 3D



Отрицательный
контроль
ФИГ. 3F

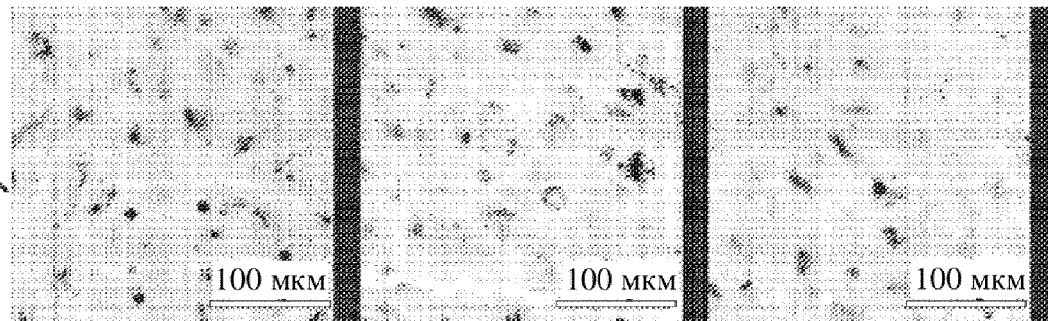


Положительный
контроль
ФИГ. 3H



ФИГ. 4

СуЗ



Соединение 104

ФИГ. 5A

Соединение 105

ФИГ. 5C

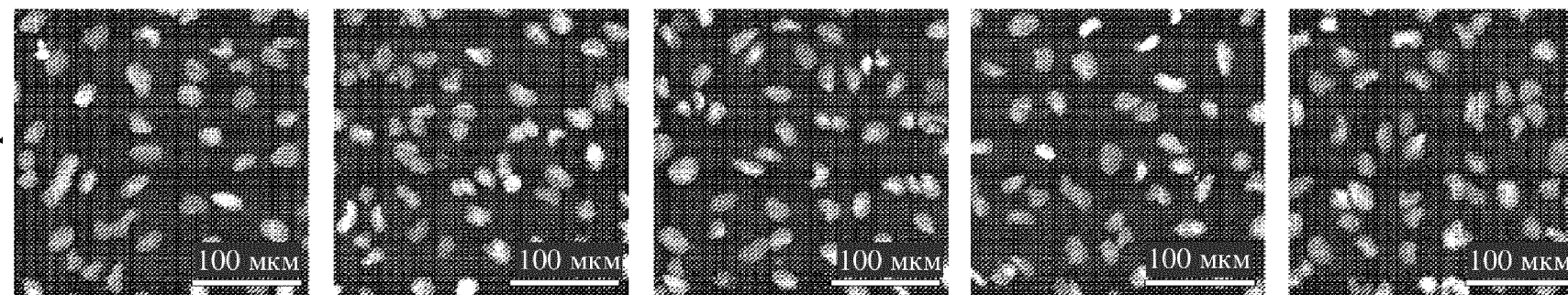
Соединение 106

ФИГ. 5E

Отрицательный
контроль
ФИГ. 5G

Положительный
контроль
ФИГ. 5I

Ядра



Соединение 104

ФИГ. 5B

Соединение 105

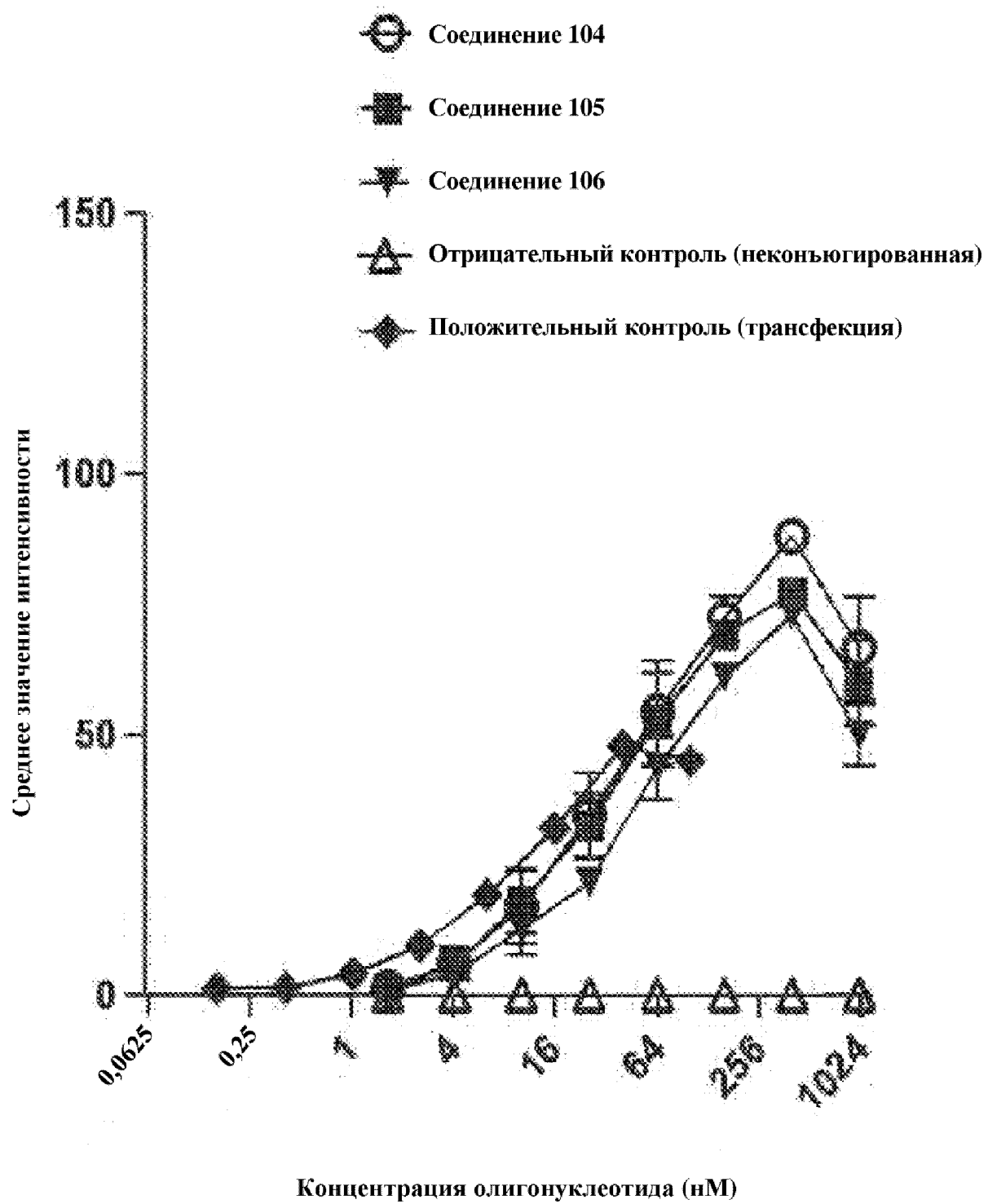
ФИГ. 5D

Соединение 106

ФИГ. 5F

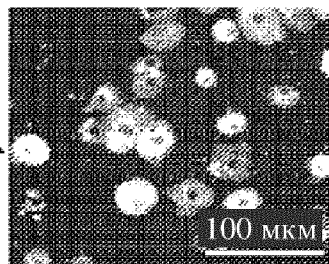
Отрицательный
контроль
ФИГ. 5H

Положительный
контроль
ФИГ. 5J

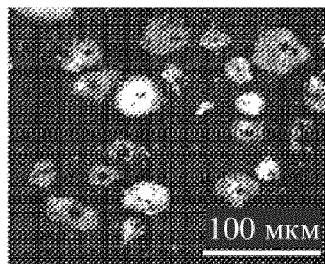


ФИГ. 6

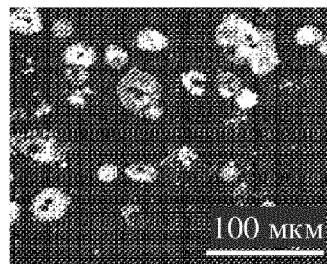
Cy3



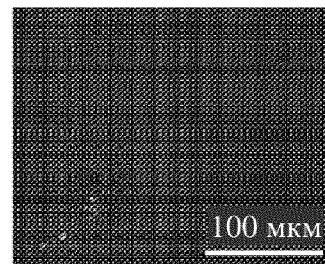
Соединение 112
ФИГ. 7А



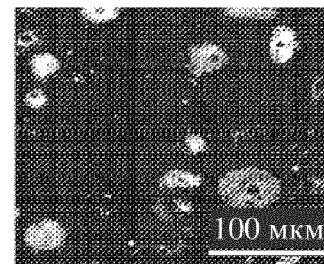
Соединение 113
ФИГ. 7С



Соединение 114
ФИГ. 7Е

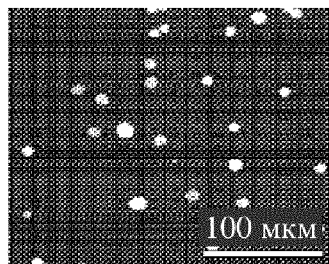


Отрицательный
контроль
ФИГ. 7G

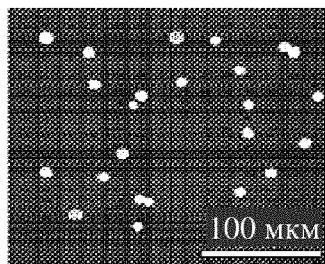


Положительный
контроль
ФИГ. 7I

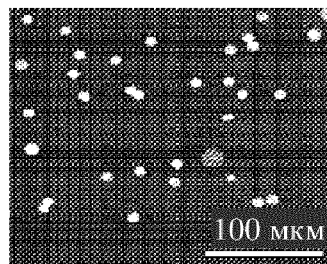
Ядра



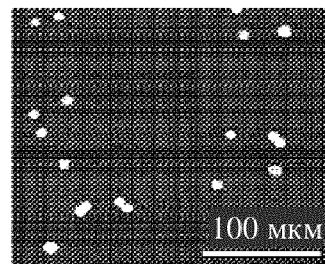
Соединение 112
ФИГ. 7В



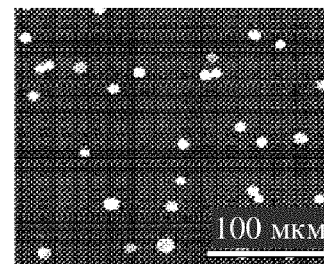
Соединение 113
ФИГ. 7D



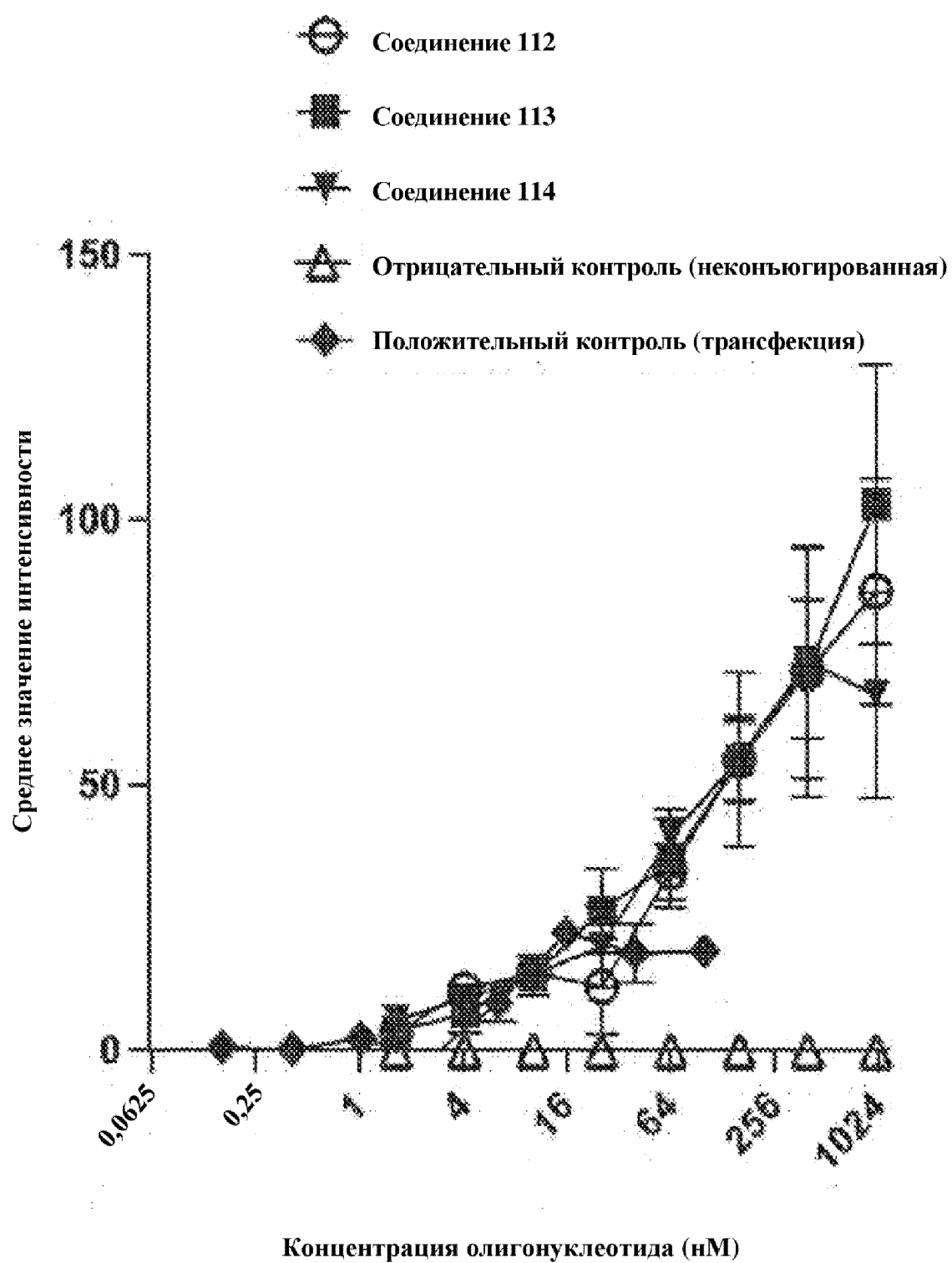
Соединение 114
ФИГ. 7F



Отрицательный
контроль
ФИГ. 7H

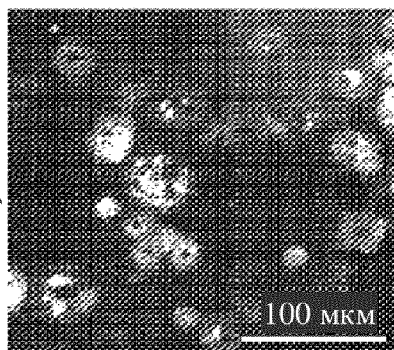


Положительный
контроль
ФИГ. 7J



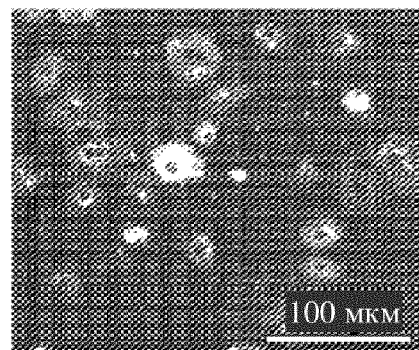
ФИГ. 8

СуЗ



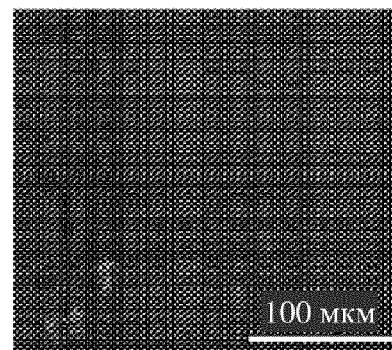
Соединение 122

ФИГ. 9А



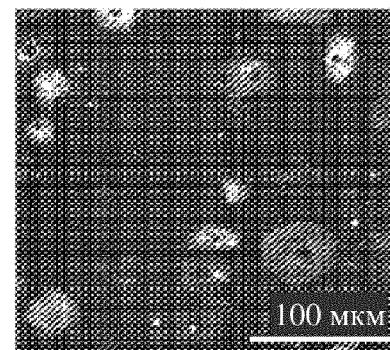
Соединение 123

ФИГ. 9С



Отрицательный контроль

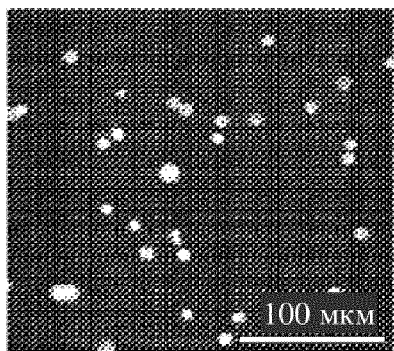
ФИГ. 9Е



Положительный контроль

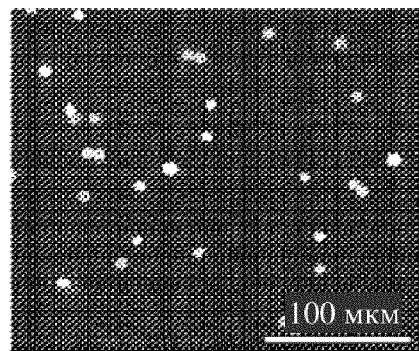
ФИГ. 9G

Ядра



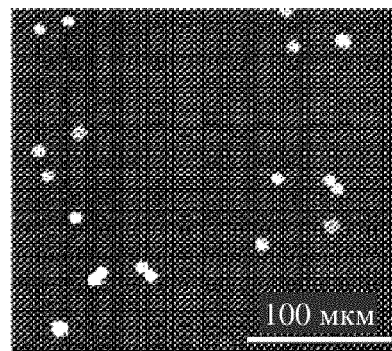
Соединение 122

ФИГ. 9В



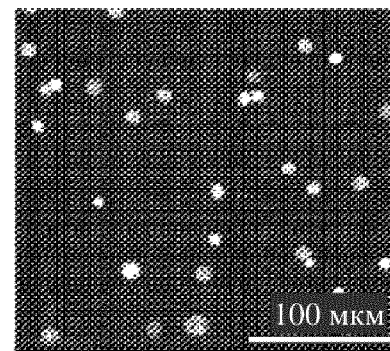
Соединение 123

ФИГ. 9D



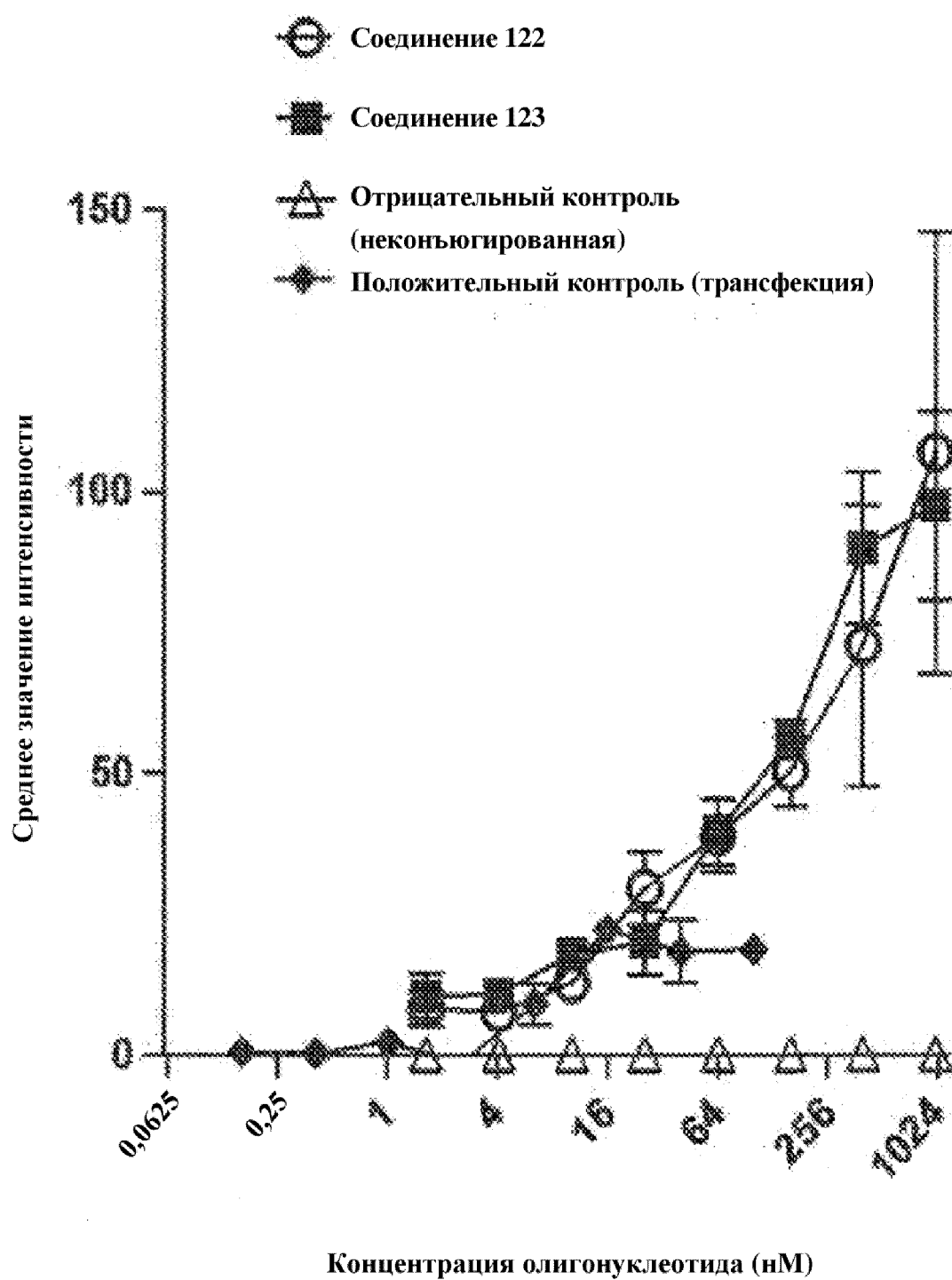
Отрицательный контроль

ФИГ. 9F



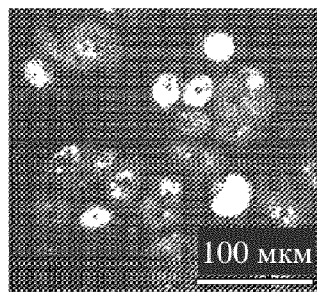
Положительный контроль

ФИГ. 9H

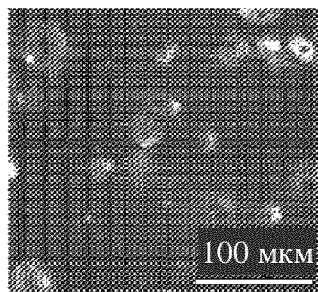


ФИГ. 10

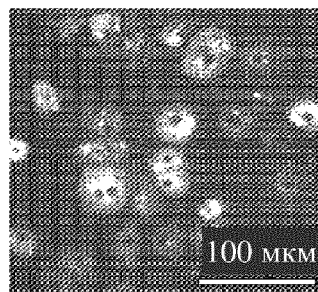
Cu3



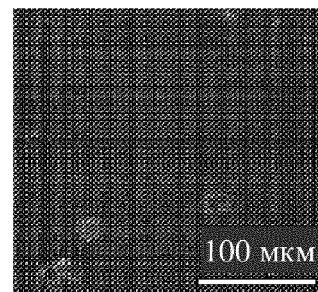
Соединение 104
ФИГ. 11A



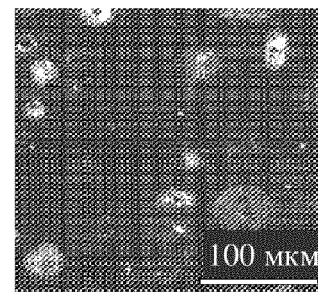
Соединение 105
ФИГ. 11C



Соединение 106
ФИГ. 11E

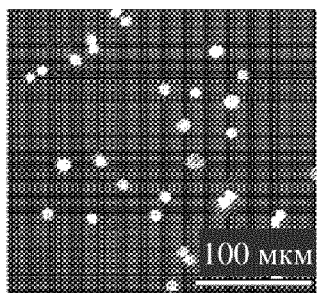


Отрицательный
контроль
ФИГ. 11G

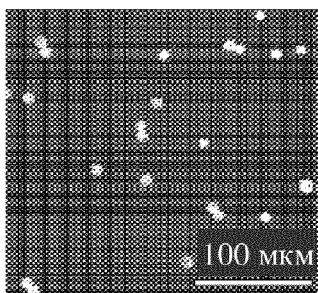


Положительный
контроль
ФИГ. 11I

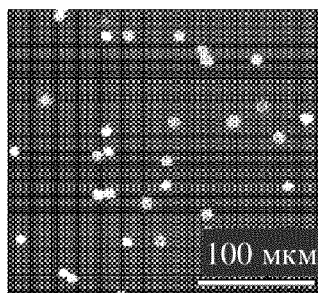
Ядра



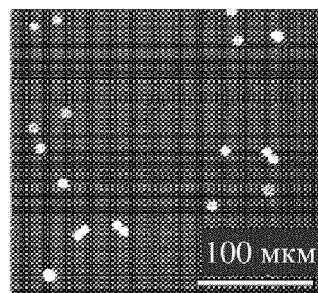
Соединение 104
ФИГ. 11B



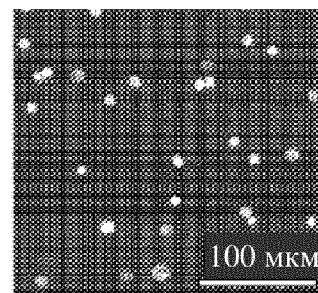
Соединение 105
ФИГ. 11D



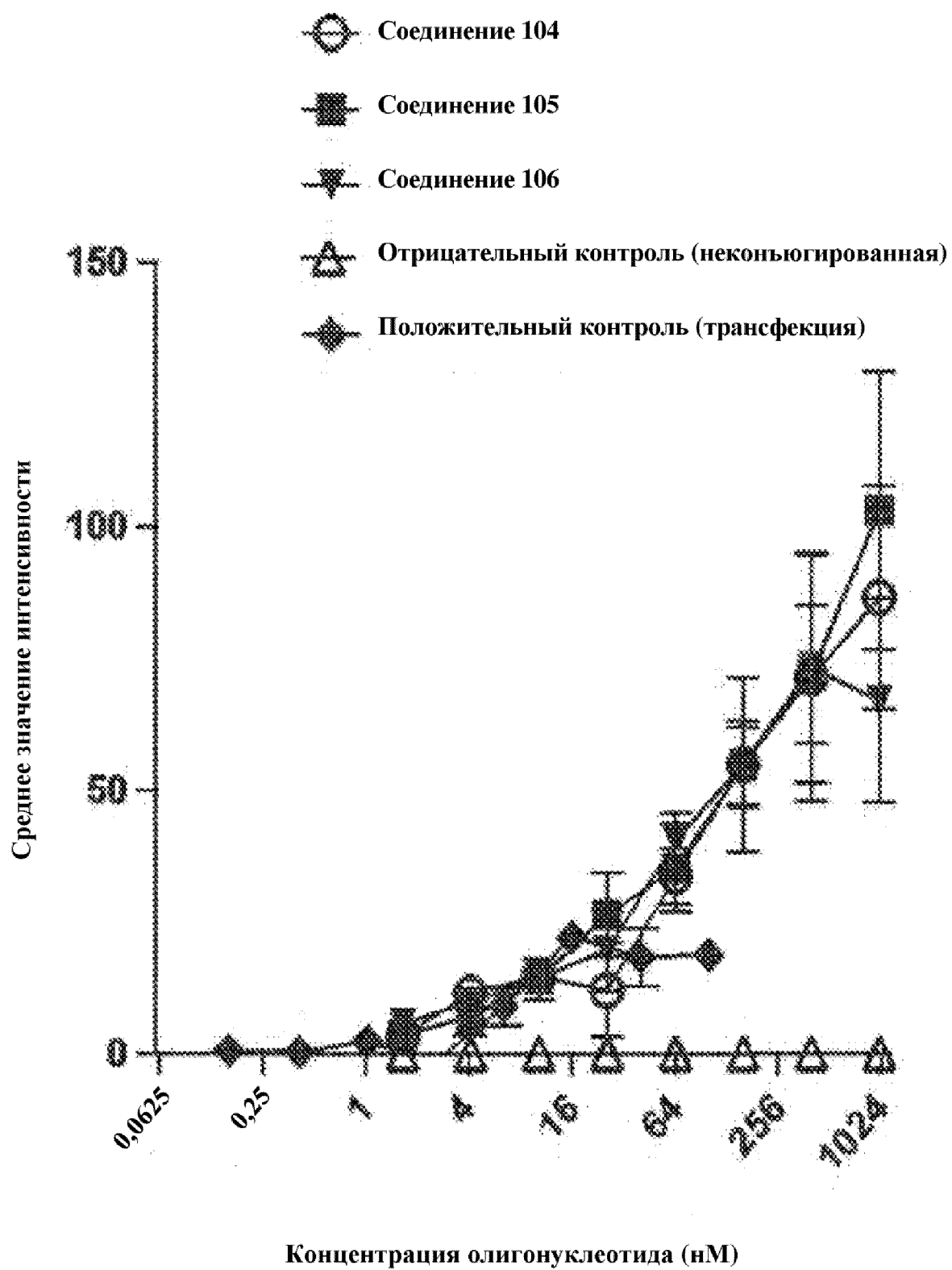
Соединение 106
ФИГ. 11F



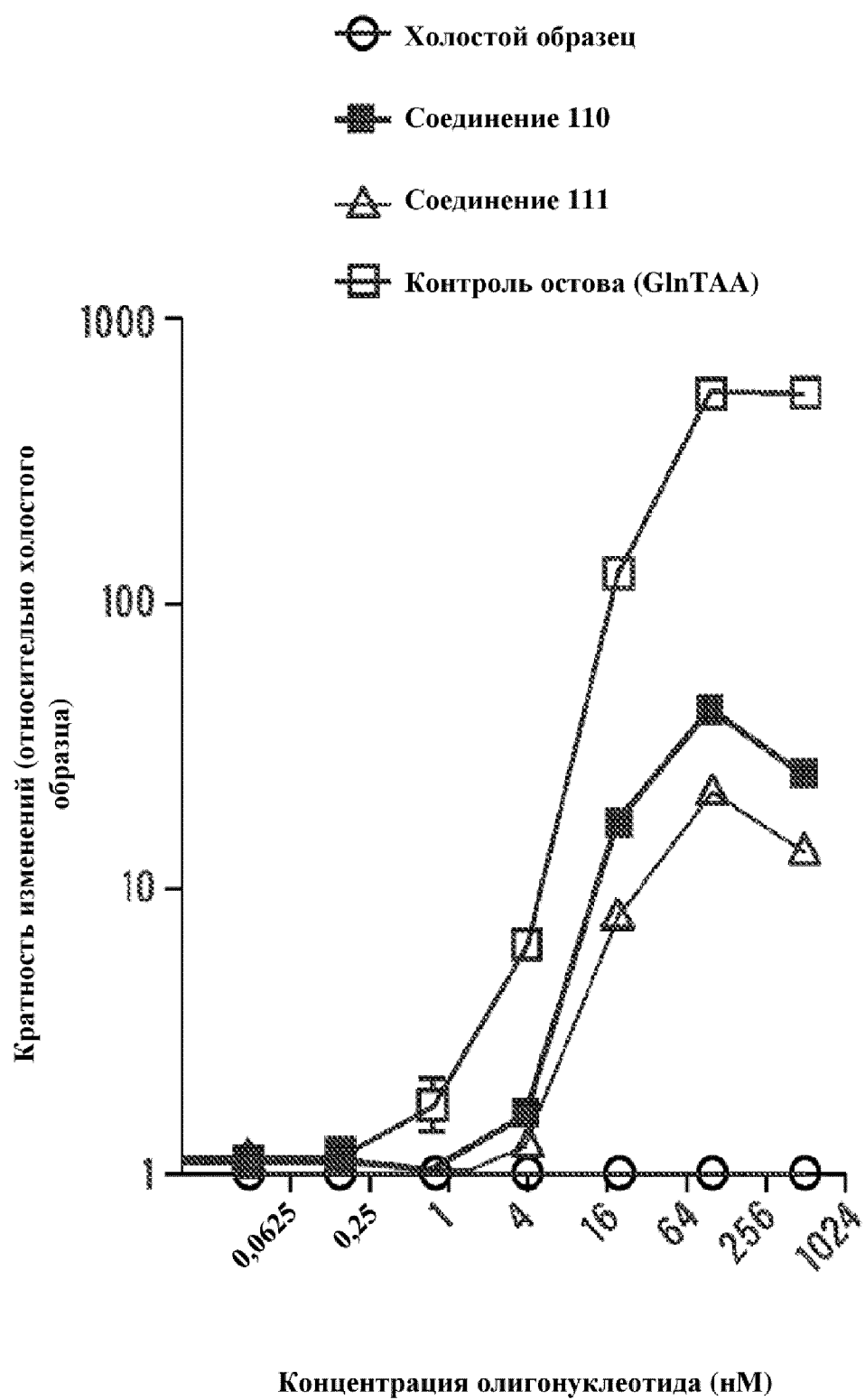
Отрицательный
контроль
ФИГ. 11H



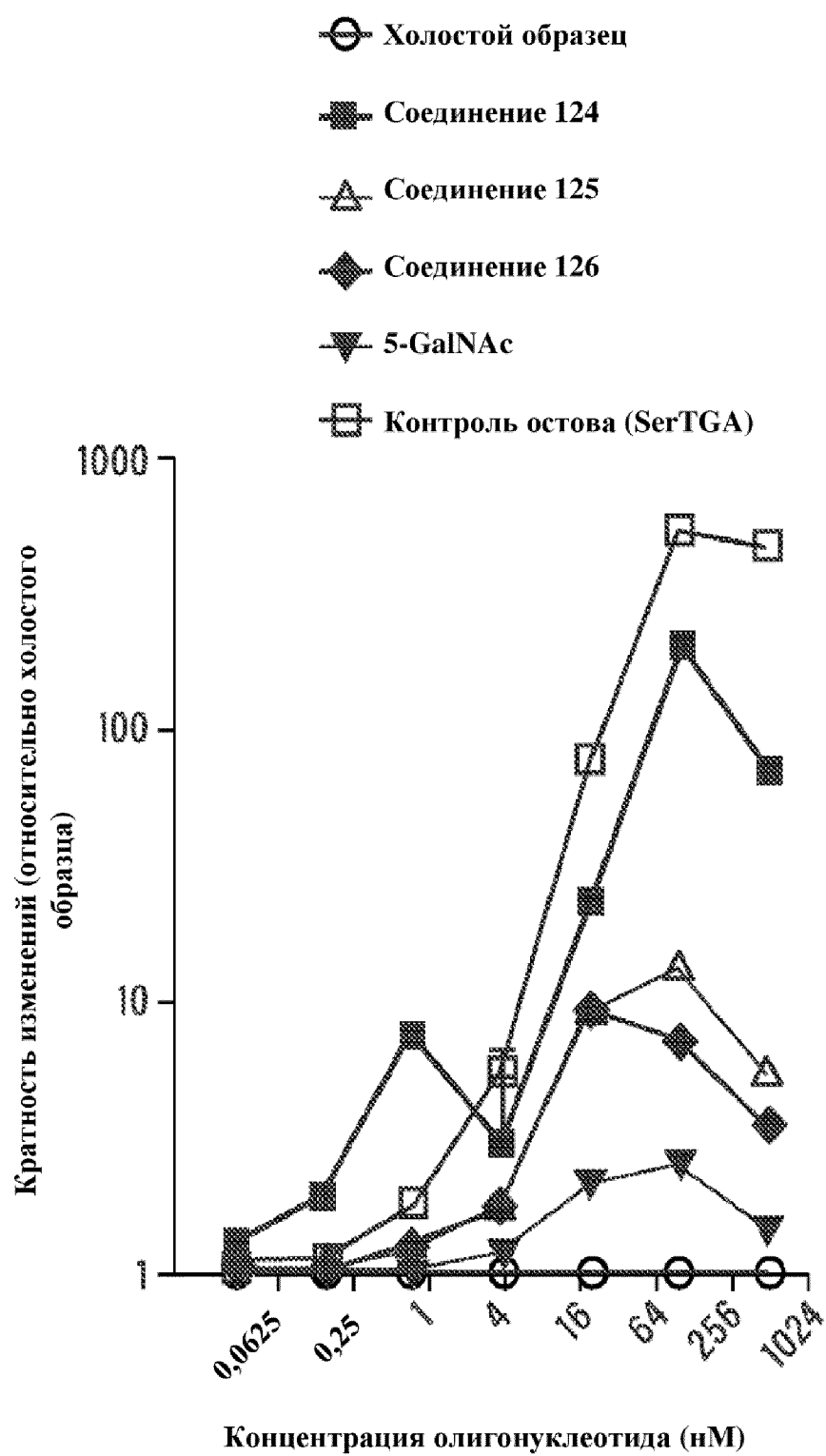
Положительный
контроль
ФИГ. 11J



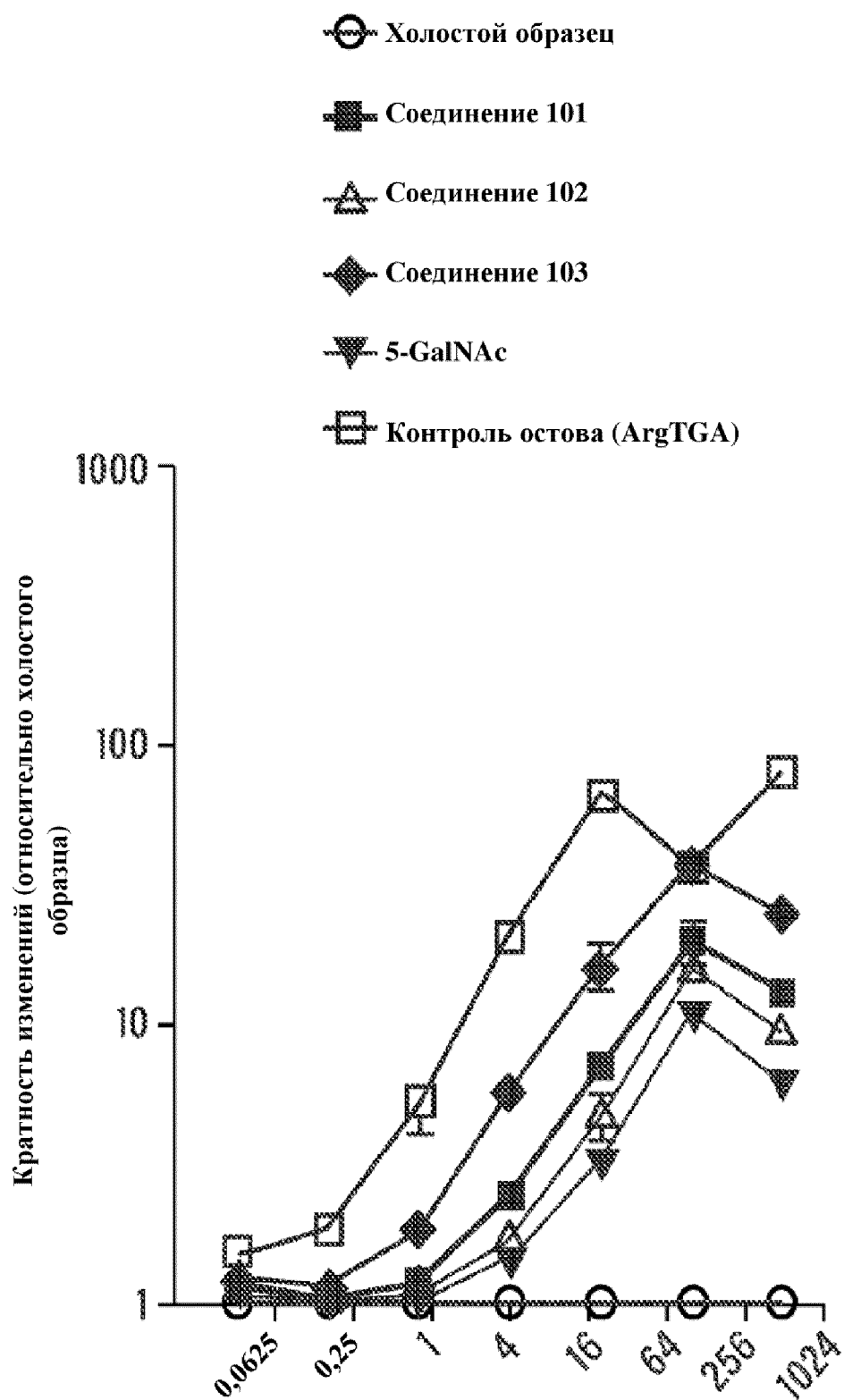
ФИГ. 12



ФИГ. 13



ФИГ. 14



ФИГ. 15