

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045887**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.12

(21) Номер заявки
202190114

(22) Дата подачи заявки
2019.06.25

(51) Int. Cl. *C12N 15/85* (2006.01)
C12N 5/0793 (2010.01)
C12N 5/079 (2010.01)
C07K 14/47 (2006.01)
A61K 35/30 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ CLRN1-АССОЦИИРОВАННОЙ ПОТЕРИ СЛУХА И/ИЛИ ПОТЕРИ ЗРЕНИЯ

(31) 62/689,660

(32) 2018.06.25

(33) US

(43) 2021.05.12

(86) PCT/US2019/039030

(87) WO 2020/005974 2020.01.02

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

(72) Изобретатель:
**Саймонс Эммануэль Дж., Нг Роберт
(US)**

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

(56) WO-A1-2016073900
WO-A1-2018039375
WO-A1-2017100791
NCBI, GenBank accession no.
XP 002814227.1 (28 February 2018), See the whole document
NCBI, GenBank accession no. AKI72506.1
(1 June 2015), See the whole document
VASTINSALO, H. et al., "Alternative splice variants of the USH3A gene Clarin 1 (CLRN1)", European Journal of Human Genetics, 2011, Vol. 19, p. 30-35, See the whole document
VAN DER VELDEN, A.W. et al., "Vector design for optimal protein expression", BioTechniques, 2001, Vol. 1, p. 572-582, See the whole document

(57) В документе предложены композиции, которые содержат один вектор нуклеиновой кислоты или два разных вектора нуклеиновых кислот, и применение этих композиций для лечения потери слуха и/или потери зрения у субъекта.

B1

045887

**045887
B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/689660, поданной 25 июня 2018 г.; полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Область техники

Настоящее описание в целом относится к применению нуклеиновых кислот для лечения потери слуха, потери зрения или того и другого у субъекта-человека.

Уровень техники

Существующие способы лечения потери слуха заключаются в основном в усилении слуха при легкой и тяжелой потере слуха и кохлеарной имплантации при тяжелой или глубокой потере слуха; тем не менее существует давно назревшая потребность в агентах и способах предотвращения или регресса синдромальной глухоты.

Потеря слуха может быть кондуктивной (возникающей в слуховом проходе или среднем ухе), нейросенсорной (возникающей во внутреннем ухе или слуховом нерве) или смешанной. Большинство форм синдромальной глухоты связаны с необратимой потерей слуха, вызванной повреждением структур внутреннего уха (нейросенсорная глухота), хотя некоторые формы могут включать изменения в среднем ухе (кондуктивная потеря слуха). Подавляющее большинство случаев нейросенсорной потери слуха человека вызвано патологическими изменениями в волосковых клетках кортиева органа в улитке (недостаточная функция волосковых клеток). Волосковые клетки могут быть атипичными при рождении или могут быть повреждены в течение жизни человека (например, в результате шумовой травмы или инфекции).

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере два разных вектора нуклеиновых кислот, причем каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, может быть использована для создания последовательности, кодирующей активный белок CLRN1 (например, полноразмерный белок CLRN1) в клетке млекопитающего, и таким образом лечить CLRN1-ассоциированную потерю слуха и/или потерю зрения у субъекта, нуждающегося в этом. Данное изобретение также относится к композициям, содержащим один вектор нуклеиновой кислоты, который содержит кодирующую последовательность для первой и/или второй изоформы белка CLRN1.

В данном документе предложены композиции, содержащие по меньшей мере два разных вектора нуклеиновых кислот, в которых каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей имеет длину по меньшей мере в 30 аминокислотных остатков, при этом аминокислотная последовательность каждой из кодируемых частей может необязательно частично перекрываться с аминокислотной последовательностью другой кодируемой части; ни один вектор по меньшей мере из двух разных векторов не кодирует полноразмерный белок CLRN1; по меньшей мере одна из кодирующих последовательностей содержит нуклеотидную последовательность, охватывающую два последовательных экзона геномной ДНК CLRN1 и не имеющую последовательность интрона между двумя последовательными экзонами; и при введении в клетку млекопитающего по меньшей мере два разных вектора подвергаются гомологичной рекомбинации друг с другом, тем самым образуя рекомбинированную нуклеиновую кислоту, которая кодирует полноразмерный белок CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует другую часть первой изоформы белка CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 содержит SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 состоит из SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций один по меньшей мере из двух разных векторов нуклеиновых кислот дополнительно содержит последовательность, которая кодирует вторую изоформу белка CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 содержит SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 состоит из SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует другую часть второй изоформы белка CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 5. В некоторых

вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 содержит SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 состоит из SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций один по меньшей мере из двух разных векторов нуклеиновых кислот дополнительно содержит последовательность, которая кодирует вторую изоформу белка CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 содержит SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 состоит из SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций по меньшей мере один по меньшей мере из двух разных векторов содержит 5'-нетранслируемую область (UTR), 3'-UTR или обе. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит по меньшей мере 10 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит по меньшей мере 50 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит по меньшей мере 80 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из описанных в данном документе композиций 3'-UTR содержит по меньшей мере 10 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления любой из описанных в данном документе композиций 3'-UTR содержит по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит по меньшей мере 50 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит по меньшей мере 80 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 15.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций, каждый по меньшей мере из двух разных векторов представляет собой плазмиду, транспозон, космиду, искусственную хромосому или вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций каждый по меньшей мере из двух разных векторов представляет собой искусственную хромосому человека (HAC), искусственную хромосому дрожжей (YAC), искусственную бактериальную хромосому (BAC) или искусственную хромосому на основе бактериофага P1 (PAC). В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций каждый по меньшей мере из двух разных векторов представляет собой вирусный вектор, выбранный из вектора на основе аденоассоциированного вируса (AAV), аденовирусного вектора, лентивирусного вектора или ретровирусного вектора. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций, каждый по меньшей мере из двух разных векторов представляет собой вектор на основе AAV.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций аминокислотная последовательность ни одной из кодируемых частей не перекрывается с аминокислотной последовательностью другой кодируемой части. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций аминокислотная последовательность ни одной из кодируемых частей частично не перекрывается с аминокислотной последовательностью другой кодируемой части. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций перекрывающаяся аминокислотная последовательность имеет длину от около 30 аминокислотных остатков до около 202 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций векторы содержат два разных вектора, каждый из которых содержит другой сегмент интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность интрона, который присутствует в геномной ДНК CLRN1, и где два разных интронных сегмента перекрываются в последовательности длиной по меньшей мере 100 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций два разных интронных сегмента перекрываются в последовательности длиной от 100 до около 800 нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций полная нуклеотидная последовательность каждого по меньшей мере из двух разных векторов имеет длину от около 500 до около 10000 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций полная нуклеотидная последовательность каждого по меньшей мере

95% идентична SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 содержит SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 состоит из SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций один вектор нуклеиновой кислоты дополнительно содержит 5'-нетранслируемую область (UTR), 3'-UTR или обе. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит по меньшей мере 10 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит по меньшей мере 50 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит по меньшей мере 80 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит по меньшей мере 10 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит по меньшей мере 50 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит по меньшей мере 80 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 15.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций один вектор нуклеиновой кислоты представляет собой плазмиду, транспозон, космиду, искусственную хромосому или вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций один вектор нуклеиновой кислоты представляет собой искусственную хромосому человека (HAC), искусственную хромосому дрожжей (YAC), бактериальную искусственную хромосому (BAC) или искусственную хромосому на основе P1 (PAC). В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций один вектор нуклеиновой кислоты представляет собой вирусный вектор, выбранный из вектора на основе аденоассоциированного вируса (AAV), аденовирусного вектора, лентивирусного вектора или ретровирусного вектора. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций один вектор нуклеиновой кислоты представляет собой вектор на основе AAV. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций один вектор нуклеиновой кислоты дополнительно содержит одно или оба из промотора и последовательности Козак. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первый вектор содержит промотор, который является индуцибельным промотором, конститутивным промотором или тканеспецифичным промотором. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций один вектор нуклеиновой кислоты дополнительно содержит сигнальную последовательность полиаденилирования. Некоторые варианты осуществления любой из представленных в данном документе композиций дополнительно содержат фармацевтически приемлемый эксципиент.

В данном документе также предложены наборы, которые содержат любую из представленных в данном документе композиций. Некоторые варианты осуществления любого из представленных в данном документе наборов дополнительно содержат предварительно заполненный шприц, включающий или содержащий любую из описанных в данном документе композиций.

В данном документе также предложены способы, которые включают введение в улитку млекопитающего терапевтически эффективного количества любой из представленных в данном документе композиций. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов млекопитающее представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов ранее было идентифицировано, что млекопитающее имеет дефектный ген CLRN1.

В данном документе также предложены способы увеличения экспрессии полноразмерного белка CLRN1 в клетке млекопитающего, которые включают введение любой из представленных в данном документе композиций в клетку млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов клетка млекопитающего представляет собой внутреннюю волюсковую клетку улитки или наружную волосковую клетку улитки. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов клетка млекопитающего представляет собой клетку сетчатки. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов клетка млекопитающего представляет собой клетку человека. В некоторых вариантах

осуществления любого из представленных в данном документе способов ранее было определено, что клетка млекопитающего имеет дефектный ген CLRN1.

В данном документе также предложены способы увеличения экспрессии полноразмерного белка CLRN1 во внутренней волосковой клетке, наружной волосковой клетке, или в обеих в улитке млекопитающего, которые включают введение в улитку млекопитающего терапевтически эффективного количества любой из представленных в данном документе композиций. В данном документе также представлены способы увеличения экспрессии полноразмерного белка CLRN1 в глазу млекопитающего, которые включают внутриглазное введение в глаз млекопитающего терапевтически эффективного количества любой из представленных в данном документе композиций. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов ранее было идентифицировано, что млекопитающее имеет дефектный ген CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов млекопитающее представляет собой человека.

В данном документе также представлены способы лечения потери слуха у субъекта, у которого идентифицирован дефектный ген CLRN1, которые включают введение терапевтически эффективного количества любой из представленных в данном документе композиций в улитку субъекта. В данном документе также представлены способы лечения потери зрения у субъекта, у которого идентифицирован дефектный ген CLRN1, которые включают введение терапевтически эффективного количества любой из представленных в данном документе композиций в глаз субъекта. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов субъект имеет синдром Ушера типа III. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов субъект представляет собой человека. Некоторые варианты осуществления любого из представленных в данном документе способов дополнительно включают, до стадии введения, определение того, что субъект имеет дефектный ген CLRN1.

Также в данном документе представлены композиции, которые содержат два разных вектора нуклеиновых кислот, где первый вектор нуклеиновой кислоты из двух разных векторов нуклеиновых кислот содержит промотор, первую кодирующую последовательность, которая кодирует N-концевую часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце промотора и последовательность донора сплайсинга, расположенную на 3'-конце первой кодирующей последовательности; и второй вектор нуклеиновой кислоты из двух разных векторов нуклеиновых кислот содержит последовательность акцептора сплайсинга, вторую кодирующую последовательность, которая кодирует C-концевую часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце последовательности акцептора сплайсинга, и сигнальную последовательность полиаденилирования на 3'-конце второй кодирующей последовательности; при этом каждая из кодируемых частей имеет длину по меньшей мере 30 аминокислотных остатков, причем аминокислотные последовательности двух кодируемых частей не перекрываются друг с другом; при этом ни один из двух разных векторов не кодирует полноразмерный белок CLRN1; и при введении в клетку млекопитающего происходит сплайсинг между последовательностью донора сплайсинга и последовательностью акцептора сплайсинга, тем самым образуя рекомбинированную нуклеиновую кислоту, которая кодирует полноразмерный белок CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая кодирующая последовательность кодирует N-концевую часть первой изоформы белка CLRN1, а вторая кодирующая последовательность кодирует C-концевую часть первой изоформы белка CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 содержит SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 состоит из SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первый вектор нуклеиновой кислоты из двух разных векторов нуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность, которая кодирует вторую изоформу белка CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 содержит SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 состоит из SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая кодирующая последовательность кодирует N-концевую часть второй изоформы белка CLRN1, а вторая кодирующая последовательность кодирует C-концевую часть второй изоформы белка CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 содержит SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 состоит

из SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первый вектор нуклеиновой кислоты или второй вектор нуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность, которая кодирует первую изоформу белка CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 содержит SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 состоит из SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций одно или оба из первого вектора нуклеиновой кислоты и второго вектора нуклеиновой кислоты содержат 5'-нетранслируемую область (UTR), 3'-UTR или обе. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит по меньшей мере 10 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит по меньшей мере 50 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит по меньшей мере 80 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит по меньшей мере 10 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит по меньшей мере 50 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит по меньшей мере 80 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 15.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций каждый из первого вектора нуклеиновой кислоты и второго вектора нуклеиновой кислоты представляет собой плазмиду, транспозон, космиду, искусственную хромосому или вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций каждый из первого вектора нуклеиновой кислоты и второго вектора нуклеиновой кислоты представляет собой искусственную хромосому человека (HAC), искусственную хромосому дрожжей (YAC), бактериальную искусственную хромосому (BAC) или искусственную хромосому на основе P1 (PAC). В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций каждый из первого вектора нуклеиновой кислоты и второго вектора нуклеиновой кислоты представляет собой вирусный вектор, выбранный из вектора на основе аденоассоциированного вируса (AAV), аденовирусного вектора, лентивирусного вектора или ретровирусного вектора. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций каждый из первого вектора нуклеиновой кислоты и второго вектора нуклеиновой кислоты представляет собой вектор на основе AAV. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций по меньшей мере одна из кодирующих последовательностей содержит нуклеотидную последовательность, которая охватывает два последовательных экзона геномной ДНК CLRN1 и не имеет интронной последовательности между двумя последовательными экзонами.

Также в данном документе представлены композиции, которые содержат два разных вектора нуклеиновых кислот, где: первый вектор нуклеиновой кислоты из двух разных векторов нуклеиновых кислот содержит промотор, первую кодирующую последовательность, которая кодирует N-концевую часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце промотора, последовательность донора сплайсинга, расположенную на 3'-конце первой кодирующей последовательности, и первый детектируемый маркерный ген, расположенный на 3'-конце последовательности донора сплайсинга; и второй вектор нуклеиновой кислоты из двух разных векторов нуклеиновых кислот содержит второй детектируемый маркерный ген, последовательность акцептора сплайсинга, расположенную на 3' второго детектируемого маркерного гена, вторую кодирующую последовательность, которая кодирует C-концевую часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце последовательности акцептора сплайсинга, и сигнальную последовательность полиаденилирования, расположенную на 3'-конце второй кодирующей последовательности; при этом каждая из кодируемых частей имеет длину по меньшей мере 30 аминокислотных остатков, причем аминокислотные последовательности кодируемых частей не перекрываются друг с другом; при этом ни один из двух разных векторов не кодирует полноразмерный белок CLRN1; и при введении в клетку млекопитающего происходит сплайсинг между последовательностью донора сплайсинга и последовательностью

ную хромосому человека (HAC), искусственную хромосому дрожжей (YAC), бактериальную искусственную хромосому (BAC) или искусственную хромосому на основе P1 (PAC). В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций каждый из первого вектора нуклеиновой кислоты и второго вектора нуклеиновой кислоты представляет собой вирусный вектор, выбранный из вектора на основе аденоассоциированного вируса (AAV), аденовирусного вектора, лентивирусного вектора или ретровирусного вектора. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций каждый из первого вектора нуклеиновой кислоты и второго вектора нуклеиновой кислоты представляет собой вектор на основе AAV. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций по меньшей мере одна из кодирующих последовательностей содержит нуклеотидную последовательность, которая охватывает два последовательных экзона геномной ДНК CLRN1 и не имеет интронной последовательности между двумя последовательными экзонами. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первый или второй детектируемый маркерный ген представляет собой щелочную фосфатазу.

Также в данном документе представлены композиции, которые содержат два разных вектора нуклеиновых кислот, где первый вектор нуклеиновой кислоты из двух разных векторов нуклеиновых кислот содержит промотор, первую кодирующую последовательность, которая кодирует N-концевую часть белка CLRN1, расположенную 3' к промотору, последовательность донора сплайсинга, расположенную на 3'-конце первой кодирующей последовательности, и рекомбиногенную область фага F1, расположенную 3' к последовательности донора сплайсинга; и второй вектор нуклеиновой кислоты из двух разных векторов нуклеиновых кислот содержит рекомбиногенную область фага F1, последовательность акцептора сплайсинга, расположенную на 3'-конце рекомбиногенной области фага F1, вторую кодирующую последовательность, которая кодирует C-концевую часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце последовательности акцептора сплайсинга, и сигнальную последовательность полиаденилирования, расположенную на 3'-конце второй кодирующей последовательности; при этом каждая из двух кодируемых частей имеет длину по меньшей мере 30 аминокислотных остатков, причем аминокислотные последовательности двух кодируемых частей не перекрываются друг с другом; при этом ни один из двух разных векторов не кодирует полноразмерный белок CLRN1; и при введении в клетку млекопитающего происходит сплайсинг между последовательностью донора сплайсинга и последовательностью акцептора сплайсинга, тем самым образуя рекомбинированную нуклеиновую кислоту, которая кодирует полноразмерный белок CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая кодирующая последовательность кодирует N-концевую часть первой изоформы белка CLRN1, а вторая кодирующая последовательность кодирует C-концевую часть первой изоформы белка CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 содержит SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 состоит из SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первый вектор нуклеиновой кислоты из двух разных векторов нуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность, которая кодирует вторую изоформу белка CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 содержит SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 состоит из SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая кодирующая последовательность кодирует N-концевую часть второй изоформы белка CLRN1, а вторая кодирующая последовательность кодирует C-концевую часть второй изоформы белка CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 содержит SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций вторая изоформа белка CLRN1 состоит из SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первый вектор нуклеиновой кислоты или второй вектор нуклеиновой кислоты дополнительно содержит последовательность, которая кодирует первую изоформу белка CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 содержит SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления любой из пред-

ставленных в данном документе композиций первая изоформа белка CLRN1 состоит из SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций одно или оба из первого вектора нуклеиновой кислоты и второго вектора нуклеиновой кислоты содержат 5'-нетранслируемую область (UTR), 3'-UTR или обе. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит по меньшей мере 10 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит по меньшей мере 50 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит по меньшей мере 80 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 5'-UTR содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит по меньшей мере 10 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит по меньшей мере 50 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит по меньшей мере 80 смежных нуклеотидов в любом месте SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций 3'-UTR содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична SEQ ID NO: 15.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций каждый из первого вектора нуклеиновой кислоты и второго вектора нуклеиновой кислоты представляет собой плазмиду, транспозон, космиду, искусственную хромосому или вирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций каждый из первого вектора нуклеиновой кислоты и второго вектора нуклеиновой кислоты представляет собой искусственную хромосому человека (HAC), искусственную хромосому дрожжей (YAC), бактериальную искусственную хромосому (BAC) или искусственную хромосому на основе P1 (PAC). В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций каждый из первого вектора нуклеиновой кислоты и второго вектора нуклеиновой кислоты представляет собой вирусный вектор, выбранный из вектора на основе аденоассоциированного вируса (AAV), аденовирусного вектора, лентивирусного вектора или ретровирусного вектора. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций каждый из первого вектора нуклеиновой кислоты и второго вектора нуклеиновой кислоты представляет собой вектор на основе AAV. В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе композиций по меньшей мере одна из кодирующих последовательностей содержит нуклеотидную последовательность, которая охватывает два последовательных экзона геномной ДНК CLRN1 и не имеет интронной последовательности между двумя последовательными экзонами.

В данном документе также предложены наборы, которые содержат любую из представленных в данном документе композиций. Некоторые варианты осуществления любого из представленных в данном документе наборов дополнительно включают предварительно заполненный шприц, содержащий композицию.

В данном документе также предложены способы, которые включают введение в улитку млекопитающего терапевтически эффективного количества любой из представленных в данном документе композиций. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов млекопитающее представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов ранее было идентифицировано, что млекопитающее имеет дефектный ген CLRN1.

В данном документе также предложены способы увеличения экспрессии полноразмерного белка CLRN1 в клетке млекопитающего, которые включают введение любой из представленных в данном документе композиций в клетку млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов клетка млекопитающего представляет собой внутреннюю волосковую клетку улитки или наружную волосковую клетку улитки. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов клетка млекопитающего представляет собой клетку сетчатки. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов клетка млекопитающего представляет собой клетку человека. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов ранее было определено, что клетка млекопитающего имеет дефектный ген CLRN1.

В данном документе также предложены способы увеличения экспрессии полноразмерного белка CLRN1 во внутренней волосковой клетке, наружной волосковой клетке или в обеих клетках в улитке

млекопитающего, которые включают введение в улитку млекопитающего терапевтически эффективного количества любой из описанных в документе композиций. В данном документе также представлены способы увеличения экспрессии полноразмерного белка CLRN1 в глазу млекопитающего, которые включают внутриглазное введение в глаз млекопитающего терапевтически эффективного количества любой из представленных в данном документе композиций. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов ранее было идентифицировано, что млекопитающее имеет дефектный ген CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов млекопитающее представляет собой человека.

В данном документе также представлены способы лечения потери слуха у субъекта, у которого идентифицирован дефектный ген CLRN1, которые включают введение терапевтически эффективного количества любой из представленных в данном документе композиций в улитку субъекта. В данном документе также представлены способы лечения потери зрения у субъекта, у которого идентифицирован дефектный ген CLRN1, которые включают введение терапевтически эффективного количества любой из представленных в данном документе композиций в глаз субъекта. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов субъект имеет синдром Ушера типа III. В некоторых вариантах осуществления любого из представленных в данном документе способов субъект представляет собой человека. Некоторые варианты осуществления любого из представленных в данном документе способов дополнительно включают, до стадии введения, определение того, что субъект имеет дефектный ген CLRN1.

Форма единственного числа используется для обозначения одного или более чем одного (т.е. по меньшей мере одного) грамматического объекта. Например, "элемент" включает один элемент и более одного элемента.

Термин "мутация в гене CLRN1" относится к модификации гена CLRN1 типа, которая приводит к продукции белка CLRN1, имеющего одно или более из: делеции одной или более аминокислот, одной или более аминокислотных замен и одной или более аминокислотных вставок по сравнению с белком CLRN1 типа, и/или приводит к снижению уровня экспрессии кодируемого белка CLRN1 в клетке млекопитающего по сравнению с уровнем экспрессии кодируемого белка CLRN1 в клетке млекопитающего, не имеющей мутации. В некоторых вариантах осуществления мутация может привести к продукции белка CLRN1, имеющего делецию одной или более аминокислот (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот).

В некоторых вариантах осуществления мутация может привести к сдвигу рамки считывания в гене CLRN1. Термин "сдвиг рамки считывания", как известно в данной области техники, охватывает любую мутацию в кодирующей последовательности, которая приводит к сдвигу рамки считывания кодирующей последовательности. В некоторых вариантах осуществления сдвиг рамки считывания может привести к образованию нефункционального белка. В некоторых вариантах осуществления точечная мутация может быть нонсенс-мутацией (т.е. приводит к преждевременному стоп-кодону в экзоне гена). Нонсенс-мутация может привести к образованию усеченного белка (по сравнению с соответствующим белком дикого типа), который может быть функциональным или может быть не функциональным. В некоторых вариантах осуществления мутация может приводить к потере (или снижению уровня) экспрессии мРНК CLRN1 или белка CLRN1 или как мРНК, так и белка. В некоторых вариантах осуществления мутация может привести к образованию измененного CLRN1, имеющего потерю или снижение одной или более биологических активностей (функций) по сравнению с белком CLRN1 дикого типа.

В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой вставку одного или более нуклеотидов в ген CLRN1. В некоторых вариантах осуществления мутация находится в регуляторной последовательности гена CLRN1, т.е. части гена, которая не является кодирующей последовательностью. В некоторых вариантах осуществления мутация в регуляторной последовательности может находиться в промоторной или энхансерной области и предотвращать или снижать правильную транскрипцию гена CLRN1. Термин "консервативная мутация" относится к мутации, которая не изменяет аминокислоту, кодируемую в сайте мутации (из-за врожденности кодонов).

В нуклеотидную последовательность можно ввести модификации стандартными методами, известными в данной области техники, такими как сайт-направленный мутагенез и опосредованный ПЦР мутагенез. Консервативные аминокислотные замещения представляют собой такие замещения, в которых аминокислотный остаток замещают аминокислотным остатком, имеющим аналогичную боковую цепь. В данной области техники были определены семейства аминокислотных остатков, имеющих аналогичные боковые цепи. Эти семейства включают аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин и гистидин), кислотными боковыми цепями (например, аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин и триптофан), неполярными боковыми цепями (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин и метионин), бета-разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин и изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (например, тирозин, фенилаланин, триптофан и гистидин).

Если не указано иное, "нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последо-

вательность" включает все нуклеотидные последовательности, которые являются вырожденными версиями друг друга и которые кодируют одну и ту же аминокислотную последовательность.

Термин "эндогенный" относится к любому материалу, происходящему из организма, клетки или ткани.

Термин "экзогенный" относится к любому материалу, введенному из организма, клетки или ткани или происходящему извне, который не продуцируется или не происходит из того же организма, клетки или ткани, в которые он вводится.

Термин "выделенный" означает измененный или удаленный из естественного состояния. Например, нуклеиновая кислота или пептид, естественно присутствующие в живом существе, не являются выделенными, однако эта же нуклеиновая кислота или пептид, частично или полностью отделенные от сосуществующих материалов в естественном состоянии, будут выделенными. Выделенная нуклеиновая кислота или белок могут существовать по существу в очищенной форме или могут существовать в чужеродной среде, такой как, например, клетка-хозяин.

Термин "трансфицированный", "трансформированный" или "трандуцированный" относится к процессу, посредством которого экзогенную нуклеиновую кислоту переносят или вводят в клетку. "Трансфицированная", "трансформированная" или "трандуцированная" клетка млекопитающего представляет собой клетку, которая была трансфицирована, трансформирована или трандуцирована с помощью экзогенной нуклеиновой кислоты.

Термин "экспрессия" относится к транскрипции и/или трансляции конкретной нуклеотидной последовательности, кодирующей белок.

Термин "временная экспрессия" относится к экспрессии неинтегрированной кодирующей последовательности в течение короткого периода времени (например, часов или суток). Кодирующая последовательность, которая временно экспрессируется в клетке (например, клетке млекопитающего), теряется при множественных циклах клеточного деления.

Термин "субъект" предназначен для обозначения любого млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой грызуна (например, крысу или мышь), кролика, овцу, козу, свинью, собаку, кошку, примата, не являющегося человеком, или человека. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет или подвержен риску потери слуха и/или зрения. В некоторых вариантах осуществления субъект был ранее идентифицирован как имеющий мутацию в гене CLRN1. В некоторых вариантах осуществления у субъекта была идентифицирована мутация в гене CLRN1, и у него диагностирована потеря слуха и/или потеря зрения. В некоторых вариантах осуществления субъект был идентифицирован как имеющий потерю слуха и/или потерю зрения.

Лечение является "терапевтически эффективным", когда оно приводит к снижению одного или более из числа, степени тяжести и частоты одного или более симптомов патологического состояния (например, потери слуха или потери зрения) у субъекта (например, человека). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество композиции может привести к увеличению уровня экспрессии активного белка CLRN1 (например, полноразмерного белка CLRN1 дикого типа или варианта белка CLRN1, обладающего желаемой активностью) (например, по сравнению с уровнем экспрессии до лечения композицией). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество композиции может привести к увеличению уровня экспрессии активного белка CLRN1 (например, дикого типа, полноразмерного белка CLRN1 или активного варианта) в целевой клетке (например, во внутренней волосковой клетке улитки). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество композиции может привести к увеличению уровня экспрессии активного белка CLRN1 (например, полноразмерного белка CLRN1 дикого типа или активного варианта) и/или увеличению одного или более активности белка CLRN1 в целевой клетке (например, по сравнению с эталонным уровнем, таким как уровень(и) у субъекта до лечения, уровень(и) у субъекта, имеющего мутацию в гене CLRN1, или уровень(и) у субъекта или популяции субъектов с потерей слуха и/или потерей зрения).

Термин "нуклеиновая кислота" или "полинуклеотид" относится к дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) или рибонуклеиновой кислоте (РНК) или их комбинации в одно- или двухцепочечной форме. При отсутствии специальных ограничений данный термин охватывает нуклеиновые кислоты, содержащие известные аналоги природных нуклеотидов, обладающие свойствами связывания, аналогичными свойствам эталонных нуклеотидов. Если не указано иное, конкретная последовательность нуклеиновой кислоты также неявно включает комплементарные последовательности наравне с явно указанными последовательностями. В некоторых вариантах осуществления любой из нуклеиновых кислот, описанных в данном документе, нуклеиновая кислота представляет собой ДНК. В некоторых вариантах осуществления любой из нуклеиновых кислот, описанных в данном документе, нуклеиновая кислота представляет собой РНК.

Термин "активный белок CLRN1" означает белок, кодируемый ДНК, в которой замена обоих аллелей дикого типа, кодирующих полноразмерный белок CLRN1 в слуховых волосковых клетках или клетках глаза у млекопитающего, которое в противном случае является млекопитающим дикого типа, и его экспрессия в слуховых волосковых клетках или клетках глаза этого млекопитающего приводит к тому, что у этого млекопитающего уровень слуха или зрения приближается к нормальному уровню слуха или зрения аналогичного млекопитающего, которое полностью является млекопитающим дикого типа. Неог-

от около 2 до 8 аминокислот, от около 2 до 7 аминокислот, от около 2 до 6 аминокислот, от около 2 до 5 аминокислот, от около 2 до 4 аминокислот, от около 3 до около 50 аминокислот, от около 3 до 45 аминокислот, от около 3 до 40 аминокислот, от около 3 до 35 аминокислот, от около 3 до 30 аминокислот, от около 3 до 25 аминокислот, от около 3 до 20 аминокислот, от около 3 до 15 аминокислот, от около 3 до 10 аминокислот, от около 3 до 9 аминокислот, от около 3 до 8 аминокислот, от около 3 до 7 аминокислот, от около 3 до 6 аминокислот, от около 3 до 5 аминокислот, от около 4 до 50 аминокислот, от около 4 до 45 аминокислот, от около 4 до 40 аминокислот, от около 4 до 35 аминокислот, от около 4 до 30 аминокислот, от около 4 до 25 аминокислот, от около 4 до 20 аминокислот, от около 4 до 15 аминокислот, от около 4 до 10 аминокислот, от около 4 до 9 аминокислот, от около 4 до 8 аминокислот, от около 4 до 7 аминокислот, от около 4 до 6 аминокислот, от около 5 до 50 аминокислот, от около 5 до 45 аминокислот, от около 5 до 40 аминокислот, от около 5 до 35 аминокислот, от около 5 до 30 аминокислот, от около 5 до 25 аминокислот, от около 5 до 20 аминокислот, от около 5 до 15 аминокислот, от около 5 до 10 аминокислот, от около 5 до 9 аминокислот, от около 5 до 8 аминокислот, от около 5 до 7 аминокислот, от около 6 до 50 аминокислот, от около 6 до 45 аминокислот, от около 6 до 40 аминокислот, от около 6 до 35 аминокислот, от около 6 до 30 аминокислот, от около 6 до 25 аминокислот, от около 6 до 20 аминокислот, от около 6 до 15 аминокислот, от около 6 до 10 аминокислот, от около 6 до 9 аминокислот, от около 6 до 8 аминокислот, от около 7 до 50 аминокислот, от около 7 до 45 аминокислот, от около 7 до 40 аминокислот, от около 7 до 35 аминокислот, от около 7 до 30 аминокислот, от около 7 до 25 аминокислот, от около 7 до 20 аминокислот, от около 7 до 15 аминокислот, от около 7 до 10 аминокислот, от около 7 до 9 аминокислот, от около 8 до 50 аминокислот, от около 8 до 45 аминокислот, от около 8 до 40 аминокислот, от около 8 до 35 аминокислот, от около 8 до 30 аминокислот, от около 8 до 25 аминокислот, от около 8 до 20 аминокислот, от около 8 до 15 аминокислот, от около 8 до 10 аминокислот, от около 10 до 50 аминокислот, от около 10 до 45 аминокислот, от около 10 до 40 аминокислот, от около 10 до 35 аминокислот, от около 10 до 30 аминокислот, от около 10 до 25 аминокислот, от около 10 до 20 аминокислот, от около 10 до 15 аминокислот, от около 15 до 50 аминокислот, от около 15 до 45 аминокислот, от около 15 до 40 аминокислот, от около 15 до 35 аминокислот, от около 15 до 30 аминокислот, от около 15 до 25 аминокислот, от около 15 до 20 аминокислот, от около 20 до 50 аминокислот, от около 20 до 45 аминокислот, от около 20 до 40 аминокислот, от около 20 до 35 аминокислот, от около 20 до 30 аминокислот, от около 20 до 25 аминокислот, от около 25 до 50 аминокислот, от около 25 до 45 аминокислот, от около 25 до 40 аминокислот, от около 25 до 35 аминокислот, от около 25 до 30 аминокислот, от около 30 до 50 аминокислот, от около 30 до 45 аминокислот, от около 30 до 40 аминокислот, от около 30 до 35 аминокислот, от около 35 до 50 аминокислот, от около 35 до 45 аминокислот, от около 35 до 40 аминокислот, от около 40 до 50 аминокислот, от около 40 до 45 аминокислот, или от около 45 до около 50 аминокислот.

В некоторых примерах от 1 до 50 аминокислот (или любой их поддиапазон) можно вставить в виде непрерывной последовательности в последовательность полноразмерного белка дикого типа. В некоторых примерах от 1 до 50 аминокислот (или любой их поддиапазон) вставляют в несколько несмежных мест в последовательность полноразмерного белка дикого типа. Как можно понять из уровня техники, от 1 до 50 аминокислот может быть вставлено в часть последовательности полноразмерного белка дикого типа, которая не является высококонсервативной у разных видов.

Если не указано иное, все употребляемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое, как правило, подразумевается средним специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение. В данном документе описаны способы и материалы для применения в данном изобретении; также могут быть использованы другие подходящие способы и материалы, известные в данной области техники. Материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не имеют ограничительного характера. Все публикации, заявки на патенты, патенты, последовательности, записи в базе данных и другие ссылки, упомянутые в данном документе, полностью включены посредством ссылки. В случае конфликта данное описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу.

Другие признаки и преимущества данного изобретения станут очевидными из следующего подробного описания и фигур, а также из формулы изобретения

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 приведено типовое схематическое представление генетической карты вектора CLRN-1 (SEQ ID NO: 40; 3397 пар оснований (п.о.)), который можно использовать в любом из настоящих способов, описанных в данном документе. Вектор содержит ITR AAV2, энхансер CMV (SEQ ID NO: 17), промотор β-актина курицы, химерный интрон (SEQ ID NO: 16), изоформу 1 CLRN1 (SEQ ID NO: 1), последовательность T2A (SEQ ID NO: 31), изоформу 2 CLRN1 (SEQ ID NO: 6), поли(A)-сигнал bGH (SEQ ID NO: 20) и ITR AAV2.

На фиг. 2 приведено типовое схематическое представление генетической карты вектора

(SEQ ID NO: 58; 3439 п.о.), который можно использовать в любом из настоящих способов, описанных в данном документе. Вектор содержит ITR AAV2, энхансер CMV (SEQ ID NO: 17), промотор β -актина курицы, химерный интрон (SEQ ID NO: 16), изоформу 4 CLRN1 (SEQ ID NO: 7), 3'UTR-600 (SEQ ID NO: 27), поли(A)-сигнал bGH (SEQ ID NO: 20) и ITR AAV2.

На фиг. 23 приведено типовое схематическое представление генетической карты вектора CLRN-17 (SEQ ID NO: 59; 130 п.о.), который можно использовать в любом из настоящих способов, описанных в данном документе. Вектор содержит ITR AAV2, энхансер CMV (SEQ ID NO: 17), промотор β -актина курицы, sh-химерный интрон (SEQ ID NO: 26), 5'UTR-291 (SEQ ID NO: 12), изоформу 1 CLRN1 (SEQ ID NO: 1), последовательность HA (SEQ ID NO: 34), 3'UTR-1773 (SEQ ID NO: 15), поли(A)-сигнал bGH (SEQ ID NO: 20) и ITR AAV2.

На фиг. 24 приведено типовое схематическое представление генетической карты вектора CLRN-18 (SEQ ID NO: 60; 4277 п.о.), который можно использовать в любом из настоящих способов, описанных в данном документе. Вектор содержит ITR AAV2, энхансер CMV (SEQ ID NO: 17), промотор β -актина курицы, sh-химерный интрон (SEQ ID NO: 26), изоформу 1 CLRN1 (SEQ ID NO: 1), 3'UTR-1773 (SEQ ID NO: 15), поли(A)-сигнал bGH (SEQ ID NO: 20) и ITR AAV2.

На фиг. 25 представлено изображение иммуноблота для уровней белка CLRN1 из трансфицированных клеток HEK293FT через 48 ч после трансфекции с использованием антител к HA и к FLAG. Дорожка 1 - PageRuler Plus Prestained; дорожка 2 - CLRN-10 (денатурация при 37°C); дорожка 3 - CLRN-11 (денатурация при 37°C); дорожка 4 - CLRN-12 (денатурация при 37°C); дорожка 5 - отрицательный контроль; дорожка 6 - CLRN-10 (денатурация при 56°C); дорожка 7 - CLRN-11 (денатурация при 56°C); дорожка 8 - CLRN-12 (денатурация при 56°C); дорожка 9 - отрицательный контроль. Белок изоформы CLRN-1 представляет собой гликозилированный белок и часто мигрирует в виде размазанных полос.

На фиг. 26 представлено изображение иммуноблота для уровней белка CLRN1 из трансфицированных клеток HEK293FT через 48 ч после трансфекции с использованием антитела к FLAG. Дорожка 1 - PageRuler Plus Prestained; дорожка 2 - CLRN-10; дорожка 3 - CLRN-11; дорожка 4 - CLRN-12; дорожка 5 - CLRN-13; дорожка 6 - CLRN-15; дорожка 7 - отрицательный контроль.

На фиг. 27 представлено изображение иммуноблота для уровней белка CLRN1 из трансфицированных клеток HEK293FT через 48 ч после трансфекции с использованием антитела к FLAG. Дорожка 1 - PageRuler Plus Prestained; дорожка 2 - CLRN-10; дорожка 3 - CLRN-10NF; дорожка 4 - CLRN-10мус; дорожка 5 - CLRN-ПНФ; дорожка 6 - CLRN-11мус; дорожка 7 - отрицательный контроль. Все образцы хранили при комнатной температуре.

На фиг. 28 представлено изображение иммуноблота для уровней белка CLRN1 из трансфицированных клеток HEK293FT через 48 ч после трансфекции с использованием антитела к мус. Дорожка 1 - PageRuler Plus Prestained; дорожка 2 - CLRN-10; дорожка 3 - CLRN-10NF; дорожка 4 - CLRN-10мус; дорожка 5 - CLRN-ПНФ; дорожка 6 - CLRN-11мус; дорожка 7 - отрицательный контроль.

На фиг. 29 представлено изображение иммуноблота для уровней белка CLRN1, полученного из трансфицированных клеток HEK293FT через 48 ч после трансфекции с использованием антител к HA и к FLAG. Дорожка 1 - PageRuler Plus Prestained; дорожка 2 - CLRN-13; дорожка 3 - CLRN-10; дорожка 4 - CLRN-10NF; дорожка 5 - CLRN-10мус; дорожка 6 - CLRN-11NF; дорожка 7 - CLRN-11мус; дорожка 8 - отрицательный контроль.

На фиг. 30 приведено изображение иммуноблота с использованием кроличьих поликлональных антител к CLRN (EKIANYKEGTYYVYKTQSEKY; SEQ ID NO: 38) для уровней белка изоформы 1 CLRN1, полученных из клеток HEK239FT, трансфицированных плазмидами, описанными в данном документе, через 48 ч после трансфекции. Дорожка 1 - PageRuler Plus Prestained; дорожка 2 - CLRN-10; дорожка 3 - CLRN-1; дорожка 4 - CLRN-2; дорожка 5 - CLRN-3; дорожка 6 - CLRN-4; дорожка 7 - CLRN-8; дорожка 8 - CLRN-9; дорожка 9 - CLRN-10; дорожка 10 - CLRN-11; дорожка 11 - CLRN-12; дорожка 12 - CLRN-13; Ддорожка 13 - CLRN-14; дорожка 14 - CLRN-15; дорожка 15 - CLRN-16; дорожка 16 - отрицательный контроль; дорожка 17 - отрицательный контроль.

На фиг. 31 представлено изображение иммуноблота для уровней белка CLRN1, полученных из трансфицированных клеток HEK293FT через 48 ч после трансфекции с использованием кроличьих поликлональных антител к CLRN. Дорожка 1 - PageRuler Plus Prestained; дорожка 2 - Anc80-CLRN-0; дорожка 3 - Anc80-CLRN-0+ПНГаза F; дорожка 4: Anc80-CLRN-3; дорожка 5 - Anc80-CLRN-3+ПНГаза F; дорожка 6 - Anc80-CLRN-6eGFP; дорожка 7 - Anc80-CLRN-6eGFP+ПНГаза F; дорожка 8 - Anc80-CLRN-13; дорожка 9 - Anc80-CLRN-13+ПНГаза F; дорожка 10 - без вектора; дорожка 11 - без вектора+ПНГаза F. Белок изоформы CLRN-1 представляет собой гликозилированный белок и часто мигрирует в виде размазанных полос (дорожки 2, 4 и 8). После обработки ПНГазой F размазанные полосы исчезли и сместились на отдельные полосы (дорожки 3, 5 и 8).

На фиг. 32 представлен набор иммунофлуоресцентных изображений клеток HEK293FT, трансфицированных AAVanc80-CLRN6eGFP, полученных через 24 ч и 48 ч после трансфекции при MOI 8.41E+04 и MOI 2.53E+05, соответственно.

На фиг. 33 представлена гистограмма, на которой показана относительная экспрессия CLRN1 и GFP в клетках HEK293FT, трансдуцированных AAVanc80-CLRN-6eGFP (при MOI 1.05E+05 и MOI 3.15E+05), AAVanc80-CLRN-0 (при MOI 8.23E+04 и MOI 2.47E+05), AAVanc80-CLRN-3 (при MOI 8.41E+04 и MOI 2.53E+04) и AAVanc80-CLRN-13 (при MOI 8.33E+04 и MOI 2.50E+05) соответственно.

На фиг. 34 представлена гистограмма, на которой показана относительная экспрессия CLRN1 и GFP в эксплантатах улитки P2 от мышей ДТ, инфицированных в течение 16 ч AAVanc80-CLRN-6eGFP (при MOI 2.0E+05), AAVanc80-CLRN-0 (при MOI 2.5E+05 и MOI 7.6E+05), AAVanc80-CLRN-3 (при MOI 2.0E+05 и 6.03E+05) и AAVanc80-CLRN-13 (при MOI 2.0E+05 и MOI 6.0E+05) соответственно.

На фиг. 35 представлен набор флуоресцентных изображений через эксплантатов улитки P2 от мышей ДТ, инфицированных в течение 72 ч 1.3E10 вг (вирусные геномы) AAVanc80-CLRN-0/улитка, 9.9E9 VG AAVanc80-CLRN-3/улитка и 1.0E10 вг AAVanc80-CLRN-13/улитка, демонстрирующих окрашивание Myo7a и DAPI.

На фиг. 36 представлен набор флуоресцентных изображений эксплантатов улитки P2 от мышей WT, инфицированных в течение 72 ч 1E09 вг AAVanc80.CAG.eGFP.3'UTR/улитка, демонстрирующих окрашивание eGFP, Myo7a и DAPI.

Подробное описание сущности изобретения

Дефицит или мутации в "кларине 1", белке, кодируемом геном CLRN1, вызывают потерю слуха и зрения. Например, мутации в CLRN1 приводят к синдрому Ушера типа III и пигментному ретиниту.

В данном документе предложены композиции, которые содержат по меньшей мере два разных вектора нуклеиновых кислот, в которой: каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей содержит по меньшей мере 30 аминокислотных остатков в длину, при этом аминокислотная последовательность каждой из кодируемых частей может необязательно частично перекрываться с аминокислотной последовательностью другой кодируемой части; ни один вектор по меньшей мере из двух разных векторов не кодирует полноразмерный белок CLRN1; по меньшей мере одна из кодирующих последовательностей содержит нуклеотидную последовательность, охватывающую два последовательных экзона геномной ДНК CLRN1 и не имеющую последовательность интрона между двумя последовательными экзонами; и при введении в клетку млекопитающего по меньшей мере два разных вектора подвергаются гомологичной рекомбинации друг с другом, тем самым образуя рекомбинированную нуклеиновую кислоту, которая кодирует полноразмерный белок CLRN1.

В данном документе композиции, которые содержат один вектор нуклеиновой кислотой, причем вектор содержит одну или обе из (i) первой кодирующей последовательности, кодирующей первую изоформу белка CLRN1, и (ii) второй кодирующей последовательности, кодирующей вторую изоформу белка CLRN1, где одна или обе из первой и второй кодирующих последовательностей содержат нуклеотидную последовательность, охватывающую два последовательных экзона геномной ДНК CLRN1, и не имеют интронной последовательности между двумя последовательными экзонами.

В данном документе представлены композиции, которые содержат два разных вектора нуклеиновых кислот, в которой: первый вектор нуклеиновой кислоты из двух разных векторов нуклеиновых кислот содержит промотор, первую кодирующую последовательность, которая кодирует N-концевую часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце промотора, и последовательность донора сплайсинга, расположенную на 3'-конце первой кодирующей последовательности; и второй вектор нуклеиновой кислоты из двух разных векторов нуклеиновых кислот содержит последовательность акцептора сплайсинга, вторую кодирующую последовательность, которая кодирует C-концевую часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце последовательности акцептора сплайсинга, и сигнальную последовательность полиаденилирования на 3'-конце второй кодирующей последовательности; при этом каждая из кодируемых частей имеет длину по меньшей мере 30 аминокислотных остатков, причем аминокислотные последовательности двух кодируемых частей не перекрываются друг с другом; при этом ни один из двух разных векторов не кодирует полноразмерный белок CLRN1; и при введении в клетку млекопитающего происходит сплайсинг между последовательностью донора сплайсинга и последовательностью акцептора сплайсинга, тем самым образуя рекомбинированную нуклеиновую кислоту, которая кодирует полноразмерный белок CLRN1.

В данном документе представлены композиции, которые содержат два разных вектора нуклеиновых кислот, в которой: первый вектор нуклеиновой кислоты из двух разных векторов нуклеиновых кислот содержит промотор, первую кодирующую последовательность, которая кодирует N-концевую часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце промотора, последовательность донора сплайсинга, расположенную на 3'-конце первой кодирующей последовательности, и первый детектируемый маркерный ген, расположенный на 3'-конце последовательности донора сплайсинга; и второй вектор нуклеиновой кислоты из двух разных векторов нуклеиновых кислот содержит второй детектируемый маркерный ген, последовательность акцептора сплайсинга, расположенную на 3'-конце второго детектируемого маркерного гена, вторую кодирующую последовательность, которая кодирует C-концевую часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце последовательности акцептора сплайсинга, и сигнальную последовательность полиаденилирования, расположенную на 3'-конце второй кодирующей последовательности; при этом

каждая из кодируемых частей имеет длину по меньшей мере 30 аминокислотных остатков, причем аминокислотные последовательности кодируемых частей не перекрываются друг с другом; при этом ни один из двух разных векторов не кодирует полноразмерный белок CLRN1; и при введении в клетку млекопитающего происходит сплайсинг между последовательностью донора сплайсинга и последовательностью акцептора сплайсинга, тем самым образуя рекомбинированную нуклеиновую кислоту, которая кодирует полноразмерный белок CLRN1.

Также в данном документе представлены композиции, которые содержат два разных вектора нуклеиновых кислот, в которой: первый вектор нуклеиновой кислоты из двух разных векторов нуклеиновых кислот содержит промотор, первую кодирующую последовательность, которая кодирует N-концевую часть белка CLRN1, расположенную 3' к промотору, последовательность донора сплайсинга, расположенную на 3'-конце первой кодирующей последовательности, и рекомбиногенную область фага F1, расположенную 3' к последовательности донора сплайсинга; и второй вектор нуклеиновой кислоты из двух разных векторов нуклеиновых кислот содержит рекомбиногенную область фага F1, последовательность акцептора сплайсинга, расположенную на 3'-конце рекомбиногенной области фага F1, вторую кодирующую последовательность, которая кодирует C-концевую часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце последовательности акцептора сплайсинга, и сигнальную последовательность полиаденилирования, расположенную на 3'-конце второй кодирующей последовательности; при этом каждая из двух кодируемых частей имеет длину по меньшей мере 30 аминокислотных остатков, причем аминокислотные последовательности двух кодируемых частей не перекрываются друг с другом; при этом ни один из двух разных векторов не кодирует полноразмерный белок CLRN1; и при введении в клетку млекопитающего происходит сплайсинг между последовательностью донора сплайсинга и последовательностью акцептора сплайсинга, тем самым образуя рекомбинированную нуклеиновую кислоту, которая кодирует полноразмерный белок CLRN1.

В данном документе представлены способы, которые включают введение в улитку млекопитающего терапевтически эффективного количества любой из описанных в данном документе композиций.

В данном документе представлены способы увеличения экспрессии полноразмерного белка CLRN1 в клетке млекопитающего, которые включают введение любой из описанных в данном документе композиций в клетку млекопитающего.

В данном документе представлены способы увеличения экспрессии полноразмерного белка CLRN1 во внутренней волосковой клетке, наружной волосковой клетке или в обеих клетках в улитке млекопитающего, которые включают введение в улитку млекопитающего терапевтически эффективного количества любой из описанных в данном документе композиций.

В данном документе представлены способы увеличения экспрессии полноразмерного белка CLRN1 в глазу млекопитающего, которые включают внутриглазное введение в глаз млекопитающего терапевтически эффективного количества любой из описанных в данном документе композиций.

В данном документе представлены способы лечения потери слуха у субъекта, у которого идентифицирован дефектный ген CLRN1, которые включают введение терапевтически эффективного количества любой из описанных в данном документе композиций в улитку субъекта.

В данном документе также представлены способы лечения потери зрения у субъекта, у которого идентифицирован дефектный ген CLRN1, которые включают введение терапевтически эффективного количества любой из описанных в данном документе композиций в глаз субъекта.

Дополнительные неограничивающие аспекты композиций, наборов и способов описаны в данном документе и могут использоваться в любой комбинации без ограничения.

CLRN1.

Ген CLRN1 кодирует "кларин 1" (CLRN1), белок, который экспрессируется в волосковых клетках внутреннего уха (например, внутренних волосковых клетках уха, наружных волосковых клетках уха) и сетчатке.

Ген CLRN1 человека расположен в хромосоме 3q25.1. Он содержит 7 экзонов, охватывающих ~47 тысяч пар нуклеотидов (т.п.н.) (Vastinsalo et al. (2011), Eur. J. Hum. Genet. 19(1):30-35; номер доступа NCBI NG 009168.1).

Различные мутации в генах CLRN1 были связаны с синдромом Ушера типа III (например, синдромом Ушера типа IIIA (MIM # 606397) (см., например, Fields et al. (2002), Am. J. Hum. Genet. 71:607-617 и Joensuu et al. (2001), Am. J. Hum. Genet. 69:673-684) и пигментным ретинитом (см., например, Khan et al. (2011), Ophthalmology, 118:1444-1448). Мутации, вызывающие синдром Ушера типа III, преимущественно обнаруживаются в экзоне 3 CLRN1. Синдром Ушера типа III с глухотой может быть смоделирован путем создания мышей с дефицитом CLRN1 (см., например, Geng et al. (2017), Sci. Rep. 7(1):13480). Иллюстративные мутации CLRN1, связанные с синдромом Ушера типа III, включают T528G, M120K, M44K, N48K и C40G.

Иллюстративные мутации CLRN1, связанные с пигментным ретинитом, включают L154W и P31L (см., например, Khan et al. (2011), Ophthalmology, 118:1444-1448).

Дополнительные иллюстративные мутации в гене CLRN1, которые были обнаружены у субъектов с потерей слуха, и способы секвенирования нуклеиновой кислоты, кодирующей CLRN1, описаны, напри-

кДНК изоформы А человеческого CLRN1 дикого типа (SEQ ID NO: 4):

atgссааgс саасагаага ааатсаттт ttgсатggcc ggagtgtca gttttgсatg tgcсctcgga gttgtgacag
 ccttggggac accgttggg atсаааgсса ctgtcctctg саааacggga gctctgctcg tcaatgcctc agggcaggag
 ctggасаagt ttatgggtga аатсagtac gggctttcc acggagaggg tgtgaggcag tgtgggttg gagсаaggcc
 ctttcggttc tcatttttc cagatttct caaagcaatc ccagtgagea tccactcaа tgtcattctc ttctctgcca tcttattgt
 gтаассатg gtggggacag ccttctcat gtacaatgct ttggaaaac cttttgaaac tctgсatggt cсcctagggc tgtaccttt
 gagcttcatt tcaggctctc tggctgtct tctcatgata ttgtttgсct ctgaaгtgaа аатсатсac ctctcagaaa ааатгсааа
 ttataаагаа gggactatg tctacaааac gсааагtgaа ааататасса cctcattctg ggtcattttc ttttgctttt ttgttcatt
 tctgaatggg ctсtааtас gacttctgg аттсagttc ccttttgсаа аатсaaга cgcagaааса actaatgtag ctgcagatc
 аатgtactga

Изоформа С человеческого белка CLRN1 дикого типа (SEQ ID NO: 5):

MQALQQQPVFPDLLKAIPVSIHVNVILFSAILIVLTMVGTAFFMYNAFGKPFETLH
 GPLGLYLLSFISGSCGLVMILFASEVKIHHLSEKIANYKEGTYVY
 KTQSEKYTTSFWLTKGHS

кДНК изоформы С человеческого CLRN1 дикого типа (SEQ ID NO: 6):

atgcaggc cctgcagcag саaccagttt ttсagattt gctсаааgса атссagtgа gсatccacgt саатgtcatt
 ctctctctg cсatcttat tgtgttaacc atggggggga cagccttctt catgtacaat gcttttggaa аaccttttga аactgtcат
 ggtccсctag gctgtacct ttgagcttc аттсaggct cctgtggctg tcttctcag atattgtttg cctctgaagt gaaaатсат
 сacctctcag аааааатгс ааататааа гаagggact атgtctacaа аacгсааагt gааааатата ссacctcatt
 ctggctgact ааaggссаса gctga

Изоформа Е человеческого белка CLRN1 дикого типа (SEQ ID NO: 7):

MPSQQKIIFCMAGVFSFACALGVVTALGTPLWIKATVLCCKTGALLVNASGQEL
 DKFMGEMQYGLFHGEGVVRQCGLGARPFRCYFLDPFMGLPTGVPHLLSLPCSTSCRRE
 HTSERVQEPAGCFSAVRSKLGPAАААТSFSRFAQSNPSEHPRQCHS
 LLCHPYCVNHGGDSLHVQCFWKTF

кДНК изоформы Е человеческого CLRN1 дикого типа (SEQ ID NO: 8):

atgссааgс саасагаага ааатсаттт ttgсатggcc ggagtgtca gttttgсatg tgcсctcgga gttgtgacag
 ccttggggac accgttggg atсаааgсса ctgtcctctg саааacggga gctctgctcg tcaatgcctc agggcaggag
 ctggасаagt ttatgggtga аатсagtac gggctttcc acggagaggg tgtgaggcag tgtgggttg gagсаaggcc
 ctttcggttc tcatgctatt ttctgacc cttcatggga ctccсаacag gggtagccca ttactcagc ctgсcctgct caacctttg
 caggaggggag сacacagtg аacgagtca ggaaccagct ggctgcttta gtgctgtgag gataааctc catgcaggcc
 ctgcagcagc аaccagttt tсcagattg ctсаааgсаа tccagtgag catccacgtc аатgtcattc tcttctctgc catcttatt
 gtgttaacca tgggggggac agccttctc atgtacaatg cttttgгааа асcttttga

Геномная последовательность человеческого CLRN1 дикого типа (SEQ ID NO: 9):

aggagatact tgaaggcagt ttgaaгact tgtttacag атtcttagtc сааааттс 61 саатtaggga гаагааgсag
 сагааааgga gааааgссаа gtatgagtga tgataggcc 121 ttacttact gacatttaac ctggcgagaa cсgtcgatgg

tgaagttgcc ttttcagctg 181 ggagctgtcc gttcagcttc cgtaataaat gcagtcaag aggcagtcce ttcccattgc 241
 tcacaaaggt cttgtttttg aacctcgccc tcacagaagc cgtttctcat catgccaagc 301 caacagaaga aatcatttt
 ttgcatggcc ggagtgttca gttttcatg tgcctcggga 361 gttgtgacag ccttggggac accgttggg atcaaagcca
 ctgtcctctg caaacggga 421 gctctgctcg tcaatgcctc agggcaggag ctggacaagt ttatgggtga aatgcagtac
 481 gggctttcc acggagaggg tgtgagccag tgtgggtgg gagcaaggcc ctttcggttc 541 tcatgtaagt agcaattgca
 ttgagttat ttaatgcttt aggcagactc ttcccagtgt 601 tgcgaggaat tatatttgag aattttgccg tgtttactgc aggcatttt
 aatcggtgt 661 gaaccatag aaaaacctat gactctgagc aatttcttct tectagtttt tattatttta 721 tacttgcttt
 ttattataat atagagttaa ttcattgta cataaftaag gtttttgaa 781 atattggcaa ttaagatgct taagtattaa tatttatga
 aaaaattatg gactctttt 841 aaaaaagtaa acttggggaa ataggaaagc tgtaagaat gatctttatg cttttgttc 901
 ttataaaaa gaaccaaggt catggctcc gtaftaacc aggttccac ctttctcatg 961 atttgttc ctgctccca
 ctccctccca ttactctgc taagaccttt cctgctgcta 1021 aatattcagt ttcaftttt aactaattg gaatcattg gctatagaaa
 tttaaaatga 1081 tctgctgtc taactggga aagaatgat gcctattag tatagaacat tftaaactga 1141 tfgactgca
 aatcatgtag agaatatgag agagatttc ttgtgtgat tttgtgaaa 1201 tggaaagtga atccacagta ttataacct
 gttlatccta agaagagaat tttaaaaat 1261 taccatgta ataggcaact catlaaatga aaattaatag gaagtcatt
 gttatctc 1321 ttacaacaca cattcagaag ttattattat ttcaagaagg ctggtttgga acaacctat 1381 gaagacacag
 tcagtaaat actcataaa tcaacttca ggaaggagg ttaccaactg 1441 aagcatttaa aatgaattat tttttgcc
 aggtttttt tttcttcta gtatagtag 1501 aaggctaat taattgaatt tattattaac atagcagtg cctaataaa ttcagtgct
 1561 ggtctattta tattctgca acattccta tatcttcta gcagtcattg gacaccaacc 1621 ttacagtcac ataggttact
 aagtgatag aatttcata gggctccaga aaatttcaa 1681 gaattgggtg ttacttttt aattgatgaa gtggatacca
 gttctttca ctgaatgct 1741 ttattcatt aaggtaatg ggctgttaga gttgcttagt tttcctgggg aaggggaag 1801
 aagaaaacaa agcagaatg catgtgat gcaactgtat taaaaaacg aaaaggaaaa 1861 aagttgagag agatattta
 accgtgagc accggcagcc aaagcgtgag taaagctct 1921 cacagatgaa tttagacaaa agcggagaag gtaactgga
 atttctgga gcctttcat 1981 ttctacagt gaaatggaga taaactttac tcatgccata ggacatggtt caaaacata 2041
 ataagatgt ttctgaacac ttactacata ctaagcactt tatatgcttt gtctattta 2101 atccttacac agccacatc
 ttctggggt tagcgaatga tttttgtgt tgtgtctat 2161 gcttgcctg tcaagtagt aagttgtct aattgggtgc
 cctctcttt gctttctgt 2221 aggactgca gaactggtg gttftaaca gtaccctac ttactcaca gaattcatt 2281
 agctccaga taccctgac attctcccc tagcctagtg aagaaaatc tccatttact 2341 tgttactct gcagtacag
 ctccatcaat atacaataga ctatacatat taagtgtact 2401 gtatatacta tacatgftaa aaatctcatt cttttggtg
 aggccagct aagaatact 2461 acagtagagc tttttttt ttctaagca taaaagtatc ttttcaatg cagcatgaga 2521
 cagagttggg aaaacaaaa taaatagatc caatggactc ccaaagagg ataattca 2581 tftaaataa caccctctc
 agtftaaaa ctttctaac aacatgctt tggacacat 2641 tgcaccctca aagtttacac tccattgca acgacgttt
 gtggttcacg tttttccat 2701 tcagaatgct attaccctgt caatgatgt tcaacaactg ttgcttggat gagaatcctc 2761
 tgatattct cctgatagaa atgtataagc cctgttata taaatgaata aagatctaa 2821 ctttacttc tcagtgtgg
 cttccttga gcaaaaagca gggacctca gagagctcag 2881 gtggatgact ctttctgtt tctccagag ctcaactac
 aattagtca caattcatt 2941 cccagaatgt cttcttctt attgtcctt tagaaagta ttaagcaaac atttgaatc 3001
 acagaatct accagtftaa gaggaatgga aaaggtaact tatcaaggta acaactcatt 3061 cgtggccagt tttttggct
 cactgcaact accctctctg ggtcaagcg attctctgc 3121 ctacgctcc caagtagctg ggactacagg cgtgcaccac
 catgcccagc taatttttt 3181 ttgtatttt tagtaagac aggtttcac catgtgggcc aggcgtgtct catggcaagt 3241
 tttctgtg ttgcatgtt attatcaatt aataggaatt tatattcag ttctgttagg 3301 tggataaaca ctatfttga tacctaatg
 ttcatatt atcagcactg gccaataaaa 3361 atactata agcaggccgg gtcagtggc tcacgctgt aatcccaat

ttgggaggc 3421 caacactftg ggaggacaca gggcaggag atcgagacca tcttgctaa cctggtgaaa 3481
 tcccgctct actaaaaa caaaaaafta gccgggctg gcggggcgc ctgtagccc 3541 agctacttg gagctgagg
 caggagaatg gcacgaacc gggagggtga gcttcagtg 3601 agccgagatc tcgccactgc actccagct
 tggtagaca gcaagactct gtcacaaaa 3661 aaaaaaaaa aaaaaataa tatatatata tatatattac
 aagccacaag 3721 ccacatagt actttaat gtctagtag ccatattaga aaacaaaagt aaaaaggaat 3781
 agatgaaat aatttaagt atttttta acccaagata tccaaaat tatcattta 3841 acatataat aaaaattt tgagatgftt
 facattgftt fttttttt tgacgctgc 3901 ttggaaact agagtgtatt ttacattac attacacta attcagctc gccacattc
 3961 acatgctcat tttttgtg ttggtttat ggagcagaga gtttaatagg caagaagaa 4021 aagagaaggc
 agaagaaat ggtccctg tacagagacg cgggggtgg gcgctccaa 4081 gccaaaagag gagtcccta
 agtatggtag acaccagcca ggaatatac cagtgtctg 4141 aggggggat gctgattg catagggtca catgctcatt
 ttttgcta ctgattgt 4201 cagtacagat ttgatggg attgctctg aacaagtgg tgattgatg tttcatatt 4261
 ttaattgaa tttcctgg ttctgctg cactgtatg tgttagtt tcatgtcaa 4321 tgctgtgc actttaaa cccagatata
 tggcataca tgagaatga aatggacca 4381 gaaaaatgt ttggcaatg agtcatgtt gttcctatta aatgttccct
 attgacct 4441 ctatcttt taattatac aagaatcgc cctgccagca tgccagta cgctgggaaa 4501 acttctgct
 cattactct ggctgattc catccacta tgggtcagtg gttcatttc 4561 tagaggcac cagcattcat acctagcaca
 caattcatt cattataatg aaggaatgt 4621 ttccctcaa agagacacaa ctagtggct taattttt tgatagtca
 cctgtaaa 4681 ttaatgatg atgttaac tctaaatga gccatcaaga caaaaactgc aaatttgag 4741 cctcagtgtg
 tgggtggg tttctgttc gtaattga aacattgag aatatcatca 4801 aatatgata cccaagaatc ataggtatc
 aatcattct agatatact atctattcat 4861 tgccaagata gttcaatgag ctggcaaaa catatggaat ttttttta
 aaatgtgaaa 4921 aataaaatf aaccaatcat gtacacagc ttgcaactt agtcatact tgaagcat 4981 ttaattgg
 acctcatg tgaaaatf taaaagctg aacagaaat agtcactc 5041 atatttga aagcagagt ttttacta
 aatgagcat ttgacccaa ttggagagaa 5101 aatgtgaaa ctactctg gagcaagcag tggctctc aacacatg
 tggatgaaa 5161 tggttggcc tcagggtc agtcctgc actgagagt ggcaactct atccatgg 5221
 tctctcaa gtgtactct tctcttgc tgacctgacc tgcccaagt gactcactgg 5281 tcatgacct gcacacttg
 cgtctctc atacctgc cgatggcaga gctacaaag 5341 ttttgatg agctctct gatctctg tttccctc
 atgctctg ttgaaagcag 5401 tatgggggtg ttaagggg aagcctatga agtcatctg caaagactc ctggtaggg
 5461 gaggagagga agaagctata tgcaccatt caccagcaag catggctct tctcccttt 5521 agcttaggg
 tctgtgct tagtctact cacctatta aacagccag caaatagag 5581 tttgttac ctccattaa aaaaaagca
 attaatgaa tagaagataa taatgatga 5641 gaagcactat tfgaaagaa aaacctcaa ctctctcag ccaataat
 gttctctc 5701 ctgctctc cagacctga tttgtctc attattcaa acaactata ttataaat 5761 ttgagaatg
 gtattcct gcaaggagat ctaatccc aagaagcag gagctgtga 5821 ttattcatc cagtctct tcaaccagg
 gcctcagaca gtgcatggc caaagagga 5881 ctaataaac gtttgtaaa ctgacactat tgaatfaag caacctgat
 ttgaggtgg 5941 tctctccac tcacaagaga ttacgttt agaaaatc atactcat tgatttcag 6001 ttctgcatc
 tttatagg agacgatac agtgattc tgactctc caccgttaa 6061 atgctctg atctataca cgagggctc
 gctgtctag acaagtct tccagctta 6121 cagttcata accctctaa tctagtcac atgatgact cactgacaga
 ttttgcca 6181 ccatcattag acatgctg ttacgtgct cttgtctg atctcaaaa ctcatgatt 6241 ttaagttt
 ctgaaatc taccattat caggatccag atgattca tgacaaagt 6301 gtagttct tttctccc attacaatc tttacttt
 gtgtgggaaa ttgatgta 6361 aagaagga aatgaagaa tggatgct ttgaattct gcaagatga ttatgggtt
 6421 ccagaaagta gggcagcca caataccga aataatgag atcgtatt tgagaaagca 6481 caaatggaag
 aaggtcaaaa gcaagaagaa gctgacatc tctctctc aattttgct 6541 ttctgttt ttcaagaaa ctctctcc

aagccttgct gaaaaactcc acttctctaa 6601 atctaacttc ttaaactgat aatggcaaga agttaggaat gaccaatag
ttaaacactc 6661 caagagtatt tgttttgttt tgttttgaga ctgggtctca ctctgtctgc cagcctggag 6721 tgcagtggtg
tgatcacagc tcactgcagc ctgacctct cctgccaag gaatcctccc 6781 acctcagcct cctgagtaga agggaccaca
ggcatgtgcc actcacctg gctaactttt 6841 aaaaaatftt ttgtagaga tgggggtgcc caggcaggtc tcaaactgct
gggtcaagc 6901 aatcctcctg cattggcctc ccaaagtgt ggaattatgg gcataagcca ctacgcctga 6961
cctctcaag ggcaattttt acccagaaga ggaacttggc agaacttacc ctccaattgg 7021 tgaggaatat ggagaaaatg
actttaagca aaggaacttc tggttctgcc tacctaatec 7081 agaaaaagaa gttttatftc tcccttcccc tagtaactat
cttcccatat tcacataaaa 7141 aagtacagaa tcaacttgt tcaagaatta taattttact tgtaagcaca tgtgcacacg 7201
cacaccata taccttctft ccttftaaat catcccacac ctaataagta gtaaatcat 7261 tgaccgcagc atacctggga
gaggaagagg agtctgacag gggcaggttc taagtggcac 7321 tcttggaact taacctgggt gtatatgaac ttacctatt
gaaggatgac tctcaactg 7381 ttctacaat ttgtctctct gctttctttt ctaatttctg aagggtgactc atcttccca 7441
aggactftca gacttctcag aagaaaaaaa tattgggtgg gtctctgcca ctggcaaaaag 7501 attagacttt gagaatcata
aaagtatac agtatatact cattaatatt gaattactat 7561 aattaatatt atgataatga tataatgata gaatgatatt
gataaaagca atattcaata 7621 atgaatatta ttacagctgc ccacttattg ggtgcctcat aggtgccagg cattttgtat 7681
gtattacta caaccttac atgggacata ttatgatgct gtttctcttg aagaaatag 7741 gaaactggaa acagagaggt
caccacaatt ttccaaagtc acatagctaa taggtagcag 7801 acttgggatt caaattcata tgcataatgt aatcatgct
cttctctgc tacattttgc 7861 cccctagaa tatgaaaaag ggatacaaaag agatgaagaa aatatgtaag attatcctc 7921
aatttacta tcttttttaa agttttttt attatacttt aaattctgaa atacatgtgc 7981 agaacatgca gttttgttac ataggtatac
acgtgccatg atggtttgtt gcacccatca 8041 acctgtcacc tacattaggt attttctca atgctatccc tcccctagtc
ccccaccac 8101 cgacaagccc cgtgtgtgta tattcccctc cctgtgtcca tgtgttctca ttgttcaact 8161 cccattatg
agtgagaaca tgcggtgttt ggttttctgt tctctgctca gtttctgag 8221 aatgatggtt tccagcttca ttcatgtcc
tgcaaaagc atgaactcat ttatggctg 8281 cataccatc tatgtatac atgtgccaca ttttctaat ctagtctac
attgatgggc 8341 atttggctta gttccaagtc ctgtctatg tgaacagctgc tgcaataaac atagtgggc 8401 atagtcttt
atagtagaat gatttataat cctttgggta tagaccaggt aatgggattg 8461 ctgggtcaaa tggcatttct ggttctaggt
ccttcaggaa ttcccact gtttccaca 8521 atagtgaac tagtttacac tcccaccaac agtftaaaag cgttctatt
tctccacac 8581 ctctcaaca tctgttctct cctgactttt taatgattgc cattctaatt ggagtgagat 8641 ggtatctcag
tgtgttttg attagcattt cttaaatgac aagtatgat gagcttttt 8701 tcatgtttgt tggcctgata aatgtctct tttgagaat
gtccgttcat atctttgcc 8761 cactttttaa cgggggtttt tctgttaaat ttgttact tctttaga ttctggat 8821
tagtctttg tcataggggt agattgcaaa aattttctc cattctgcag gttgccctt 8881 cactctgata atagttctt
ttgtgcgca gaagttttt tagtttaatt agatccatt 8941 tctcaattt ggctttgtt gccattgctt ttggtttta gcatgaagt
ctttgccac 9001 gcctatgccc tgaatggtaa tgcctagggt ttcttctagg attttatgg ttttaggtct 9061 tatgtttaa
tcttfaatcc atcttgagt aattttgta taaggtataa ggaaggggtc 9121 cagtttagtt ttctgcatat ggctagccag
tttcccaac accatttatt aatagggaa 9181 tctttcccc gttgcttgtt ttgtcaggt ttgtcaaga gcagatggtt
gtagatgtg 9241 ggcattattt ctgaggcctc tgttctgttt cattgtctc tctatctgtt ttgatacaag 9301 taccatgctg
ttttggttac ttagacttg tagtataatt tgaagtcagg tagcgtata 9361 cctccagttt tgttctttt gcttaggatt gcttgacta
ttcaggctct tttttgttc 9421 catatgaaat taaagttagt ttttctaat tctgtgaaga aagcaatgg tagcttgatg 9481
ggaaaagcat tgaactata agttactttg ggcagtatgg ccaatttcat gatattaatt 9541 ctctctatcc gtgagcatgg
aatgttttc cattgtttg tctcttct tatttcttg 9601 agcagtagtt ttagttctc ctggaagagg tccatcacat ccttgaag
ttgtattct 9661 aggtattttt ttctttttg agcaattgt aatggaagt cactcataag ttgtctct 9721 gtttctctg
tattgtgta taggaatgct tgtgatttt gcacattgat ttgtactct 9781 gagacttgc cgaagtgtct taccagctta

aggagatttt gggctgagac gacagggttt 9841 tctaatata caatcatctc atctgcaaac agagacaatt tgaactcctc
 tcttctatt 9901 tgaatacgt ttatttcttt ctcttgctg tttgccctgg ccagaacttc caatactgtg 9961 ttgaatagga
 gtgtccacca cctatfttaa gaafagtatt gaagcctcac aaaagctggt 10021 tctcatgtaa ccatctgaga atatttggcc
 ttatgacttg aattcaatca ttgccttttt 10081 atttcaactt ttagtatcc tgatgtctaa atcttaactt ttgatccttg caagtaaaa
 10141 tagccaagtc aagcctgttt aataatattg gttgaggaag tcacatgctt atgatcaatc 10201 tttgggttat gtaattatat
 taccttaag ttggcagttt aggtgtaagg cagagatata 10261 tgatcacatg tgggttagc taatttaaga tcaactgcaa
 ctaaaaactt catggtatga 10321 tcttcaaagt tagctacttt gaccacagca atgatttcac cacagcaatt aacaaaatgg
 10381 cagactcttt cctgaggtgg catgaacagt tttaaaacaa agtcaaggac caaaagaaaa 10441 gcaggcacat
 ggcattttag tcafttcaaa aactagtatt gtattaagag ccaaggggat 10501 agaattgtag catcaattaa aatcttgttt
 gaaaaaaat aaaaacaac gtccattttt 10561 atcttcaaaa tatattaggg ttttcataaa gttatagtg tatttttaa
 aaaacaaaac 10621 tcatatacat tagactgaaa aatttgcctg tcatctcacc atgcagctaa atgcaattgt 10681
 ctatggcgag atacactctt attagagga tgatagcact aactaatagc aaactttgta 10741 cctggtagtc taatttatgc
 aggggtcata tttcgtccc tctcagcatg ctgtaactgt 10801 ggcaaagcca ttctcaggag ttattacccc aacataatca
 taccctgtg gatlaggagc 10861 agttaatgg gtctgtttat cagagacaca tatgtgccac agccgtctc atccctaagc
 10921 caccgtgggt gattaagact cactgatggg actacctg aataggcttg agtgagggtg 10981 atacacttca
 gctgagagaa atcaggtaa gggctgaga aatcagatt ttgaatggt 11041 ttacataacc atcaggtctc ctfttaagtg
 ctgggtcat ggatttcatt caactgacc 11101 acatagcctt tggagcttg gctcaatacc tgagtgtgag attatgggtg
 atattaaag 11161 agatgaatgc atgagctga tgcagagaa tctctttac tggatttca taatgactgg 11221
 ctgcagatgg cctgagggga aagtcagatc aagagcattt ctgtaagaag aaagaaatct 11281 tccctcttat tctcttcaa
 gaaaaatga agctgagcac caagaggcca aactctttt 11341 taaaaaacac atccttttat gtagagaagg acaggttgag
 acgaaaaaca ggacctctga 11401 aactgtcttt atagctttaa tctaggaaga aattgcggca ccaftgctga catcattatc
 11461 agaggctgcc ttagtctga gagcttcaca gatggccttt tctgatttt acatctggcc 11521 agatgaagcc
 aaaaaggtg atgaaacaa aactaftaga tcagtgttcc ataactctgg 11581 ctgcacttta gaatcatctg gggagctctt
 aaaactactg atcctgagcc tccatccag 11641 accaattgaa tcaggatctc tgggggtggg acctgagcat tggaaatgctt
 taaaagtcc 11701 tcagggactc taatgtcag ccaaggtgca gaatgactga ggtgatggt ggccaagaca 11761
 ggtgaggcca agagttagaa gccctfactg ttagggaagg cagaagccac aaggaggagg 11821 ggagggggaa
 ggagcagtat ttgacttcc ttccacacag ttggggggtt ttctgatcaa 11881 aattaggctg ggaactttcg ctccatttt
 catgaagtc ttatgctttg tccacagcca 11941 cctggcctca gggcaatgag caatctgatt gatgaatttt cagtaagaaa
 ctgagcacac 12001 ttggcttca gccccagtgg ctccctctg ttccaaatct gccaccagt tacaggagcc 12061
 tgctcaccia ctggttgggt taaagaagtc ggctctgccc ttggcaggga gccctcagc 12121 tctctgccc tctctgtgac
 tgcgtgggtg aagctgcca atttggggaa ctgatgaa 12181 gatctaagct atgttctcta acagtfttat cagaataaaa
 gttactttt gacctcatc 12241 tgctgtctc ctgtggaagg gctctgccc ttccaaagag actctcaggg gttctctta
 12301 gaggtgtgtt atcagtcaa agatcatttt agaccagcca ttacagagga tgcacaagaa 12361 attgcacaag
 ggaatagaa gtaagaatga gagcaatata tcagatagta aggaagat 12421 gtgactggtt tcaataagt aattaacct
 aaatccaaag ttctgcatt agttatagca 12481 atagtatcc acctggtcag gaaaaaaaaa gtaaaagact gagctgcaag
 atagaagtt 12541 tgctgaatt ccacgtactt caaggactac tatggaggat tcttgggtcc caatgcagag 12601
 acatgtactc tgaccacca tgggccaat cctcttacc caccctcagt gattctctc 12661 gggacctcac tacattgagt
 tcttacttc cccactctt tgggggaaa tataacctt 12721 ctgctctct catgatgta aaaatftta gacaattact
 taaaattac aacaatctc 12781 cacataatg atctcacta tgttcttct gagctctgtg atttattct attatcatc 12841
 atgctgatg ttaaggaac tgagatcgc agaccaatc gcatagtaa tggcaaac 12901 agatgaattt taaacttcc

taactccaaa agccacatcc tgcccaacc gccatgctgc 12961 cgctcagtta atgcttgctt gttgtctcc ccattggccc
 ctctacccat tgtgcttga 13021 tggcacactg tattccaact gcctgagact cctgggtaat gccattacgt acagacttag
 13081 gttgaattta ctaggattt taagattgt aggataagag atagactgt tagactggaa 13141 tcagcaatag
 ataaaaggft acaaaagttf cagaataaaa tafaatagaa aacccagca 13201 gatagaagta aatgaatgg taagacaat
 gaaatgaaag ccatacattf agaataatca 13261 aataaacac agattaatgg cagacaataa agaacatac ttagcagtta
 gtaaaacac 13321 tttttacett atcttatta cctccagta acctttttt tttttttt tgagacaaag 13381 tctcgtgtg
 tctccaggc tggagggtag tgaatgac tcgctcact gcaactctg 13441 cctctgggc tgaagagatt ctctgcccc
 agcctcctga gtagctggga ctataggggc 13501 ccactactgc acctggctaa tttttgtatt ttagtagag acggggttc
 accatgttg 13561 ccaggctggt ctggaactcc tggcctcagg tgatccacc gcctcagcct cccaaagtgc 13621
 tgatgatac agcgtgagcc accaagccc gctgtaacct atgaaaata acattactg 13681 acatgtgaga caaattatt
 gtaagttaa gatttatgt gcctcaatg ctcccacct 13741 tccctccct aaaaagatta ttagtgccc atgatgtcc
 taagcctct gtagactct 13801 gagaatgta agagagtag aggatactg ttcaacaacc cagaatctag cagaatgtt
 13861 ttgaaatgac cagccactg ggagagctat gtagcatat cattcaggat gggctgggc 13921 atgtttaat
 aacaagtaag ttgaaactt atagtttga acaaaaaag atgtttct 13981 tctcacagt tcatatttt tggagattgg
 ctggagctc atccaggat actgccaca 14041 tctggaatg tgacagtac cgtaacagag aaagattgt ggaggctgc
 acactggca 14101 ttaattgc tgactggaa ctgacacatg ccactccac ttatattta ttggcaag 14161
 ctgttac agccacatc aactcagag aggtcaatg gagcaatcc taccacgagc 14221 tatagatgga ttagtagcac
 tcaattat cacaattt ttatttga taaaactcc 14281 aagaaggaga ggtacttat tgaggaata ggcataggaa
 aatcagaggg aagtctaa 14341 agatgagta gattcacta gatggcattg aagaacatt ccaagtaat gaacagcata
 14401 agcaatgca tgaagaactt atgtgtcc tagtacagac gatcgtgag agtggagg 14461 agggaaaagg
 taagctgga gaggaaggca ggaaccagaa caggacagac tgttctact 14521 gtcaggcagt taagtctac ttgagca
 catgaagcct ttaaggaag gcaagcagct 14581 atgtgacagg acagaagatg gattggaaga aaatcaaaag
 agaagtgggg accagtata 14641 aggcctctc aatattggg gatccaaacc aaagcactgg cagagaaata
 gaaaggaag 14701 gaaatattc caaataatc aaaacagaaa ccaagagaac ttgatgacag aagatgacc 14761
 caggttcta ctgaatggac agttgtaca ttctctgaga taaggaatac agaagaaaa 14821 agttgagagg gaatatgaa
 ttattttaa tcatgttaa ttgatcact tgtggaacat 14881 caaccagaga tctccatcag ttaccaat tttaggtt
 tgagagaggc ctgaggtaga 14941 ggcagagaag tgggaatcag cagattagcg gcagtattg gaaccatac
 tgaatgag 15001 atttccagg gaggggagt gaacaggaag gtgacaaag gctgagtga tggctcata 15061
 cctgtaatc cagcacttg ggaggctga tgggtagat cacaacaag atcaggagt 15121 caagaccagc ctggccaaca
 tggtaaac ccgtctac taaaaaaca caaaaattag 15181 ccggcgtgg tggcacacac ttgtaatccc agcctcagga
 ggctgaggca ggagaattgc 15241 ttgaaccgg gagcagagg ttgcagtga ccaagatct gccattgac
 tccagctgg 15301 ggcacagagc gagactcctg ccccaccgac ccctaaaaa agaaagtaga caaagatgt 15361
 tctagaaa cactaatatg aatgggtaga gaggggagac ttgtcaagga gatcagggg 15421 agagtcagt
 aggtgaaac ttagaggata gacctcacc aaggaagtaa cagtaacag 15481 gcctaatgc cacagagatg tcaatgaga
 gactggaa atgttctt gaattata 15541 gccagaacat cacaggagac cattccaaa gcagtctga tgaatgtg
 gggaggag 15601 gtcctgag gagtaagga gggactgga gatcatgacc cagagataag tttgcaggt 15661
 ataaaaggga aagactgaga tcaggaata gccacaggat ccctaaggcc aggtctggg 15721 tgggtgtg
 tgtgtgtg tgtgtgtg tataaatgg gaagacctg 15781 agtataatc tgtactaaga agatagaga
 gtagagagga aaaggctga gacagatgg 15841 agggtaata gtgaattaga aaggtctgt caaagatgag
 aaagatgag tctgaaagca 15901 cagggagaag ggccagcct ggacaggaga aaacattct ttactaaga

ataaagggaa 15961 ggtgggtat acaccacaaa gaaggttag atgggtggca atggagtct gcaagttga 16021
 gggcattcca ttagagcctc accttctct gtgaaatgag agagtttagt ttacaagata 16081 tttctgagca cttcataagc
 caggttcata gactgaaaga agtggagggtg gagtgtgata 16141 ggtccttaag aataggggaa gtttgggata tctgacaagg
 gacagagagg aaaaaactag 16201 aaaaggcttt gcagaatgtg ggcccacaga tcagaggcta aggggtcctc
 atttgtcag 16261 gagagtaagg gcagggaggc aaggctcaca gcccacaaata tagagcccct caccaaatga 16321
 ctgcaggagg gcagcttcc tatgagagca tcctatcac tgttttact ccgagtcatt 16381 aacttacgac ttactcagct
 ctgtttcgt atagcagact cgagtaatga gggtatgaca 16441 gcctctctct gcatgccaag gtagcagcg tggatttct
 ttttgcctt ctctctcctg 16501 tggcttaggt gccttctgt ctgtaccag gatagagaac ccagtgacta gtttctteta 16561
 gctctcttt tctgactagg tatctgtca gaaattctg cttaccagac ttcatggaga 16621 gggaatcaag ctttgaatca
 ggggtgaaaa agtagagctt aatataata ttacaaaatg 16681 cactcacgt tcttgaggtt acctgtatc tataccacaa
 ctgacttct ttagaaaagc 16741 accattaccg aagtaatccc tttctggga atccaccaa aaagtttatt cccattatc
 16801 cccatctcc aaaaataaaa agaaaaatgt gtgtgcttag agatgttctt ggaagcatga 16861 gctgtaaac
 tgaaccaata gaagacgaac taacagattg cagggcatcc gtttggcaaa 16921 aaacttatgc agttatctaa atgatatga
 tgaagacaat atgtataaca ctttatattc 16981 tgaatgaaaa gaacagaagg tgattcaaa actgcatgg gataatagta
 atatagaaa 17041 tagtgagatg acaaaagatt tcaaaggaac aaaaataaag aaaaatttg cttttatata 17101
 tggtaggct atgggtgaaa ttccaatttt aattttaatt tcatagttat aaaattgtc 17161 ataaaaaag gtcceccata
 gacagttggg ctttgggaca aactaacaga aacagagtag 17221 gaagaaaatt catcttctt caatcccctt tctctctta
 aaacaaaaca aaaaagagct 17281 ttgtcatgtt caggtgtgca acgaattctt ttccaaate tgaacttta catctctat
 17341 taacagagag tcagtttcca tgtaaatgt tgacaatccc ccaagtgtgt tggaaatatt 17401 tttttatag
 aggagatttg aaattccatt tcaattgcca acctgcctct tcaacttct 17461 aaaaacaaag taaaacaaaa caaaaacaca
 ctgggtccta tcaccccctc ttgctactac 17521 tattttatct ccattgccct gaattcttcc caaacttctt tcacccagc
 tttgattgt 17581 tttagctgg gtttattgag gcataattta cgtacagtaa aattcatct tcttagattt 17641 agaggtctat
 gcattttgac taatgcatat tggctfataa tgactaccac acaaaagata 17701 tagaacacac ccatcactcc cgggttctc
 ctgtcccttt tttgtccat ctctctctct 17761 acccecaacc cettggcaac cactgatctg ttttctgtcc ttatcatttt
 gcttttcca 17821 gtaggttga tataaggaat catgcagcat gcagcctctc gactctgact tctccagtt 17881
 agcacagtta ttaagatct atccgagta ttgtgagtag cagcatcttt tttattgctg 17941 actagtattt catcatatgg
 atgggccaca actgtttat ctgttcactt gcaatggat 18001 actaagtgt ttccagtttt tggcaaatat gaataaagta
 aacatttga tacagatttt 18061 tgttgggaca catgtttca atctcttag gtaaatactg agcaatggga ttgctgggtt 18121
 atatgttaag tctatgttca gtttctaag ttctgaaaca atggatatac tatatgcaaa 18181 aatacaaaat taacctgac
 tcaacttgt accatacaca aaaaataacc tgaagagat 18241 cacaggtgta aatgtaaacc tagaactaaa aactcaagg
 agagaaacat agcagaaaa 18301 atttgtgacc ttgattagg caaagacttc ttgatttga catttgaac atgatacata
 18361 aaaaacttg ataaattgga gttcataaaa ataagaacta ctctcaaaa gacactgata 18421 agagaatgaa
 aatacaagcc acagacagag aaaatatttg tgaattctt atctgataaa 18481 ggtttgtat ccagcatgca taaagacttt
 tcaaaacta ataataaaca atccaataag 18541 aatgcacaa aagatacaaa cacatcatcg aaaatgacct atgaaaggca
 aataagccca 18601 caaaaaaatt ctcaacatca ttgacactt gggaaatgca aatataaaca aactgagat 18661
 aaactacata tctattaaat ggctaccact taaaaacct gcaagtgcc agccagaatg 18721 tggacaagt aggactct
 tacattgcta gtgggaagggt gaatgtgaca gccactttgg 18781 aaaaactcc gcagcttctt atagtacac ataggacctg
 ggggtagagg atggattgac 18841 tgaagggg caaaactcc tggtaggggt ggggaaagt ttagaagggt tgaattgtt
 18901 ctatatctg attattgtg tggttacaca actgtctgca tttgtcaaaa ctcacagaac 18961 tgtactata
 aaaggtatat tttatgctc tgctaaattt acttfaatct taaaaatag 19021 aaggaaaaaa taaaatcaat gccactgtc

gactftgggc aagtacttc acttctctgt 19081 gccttggctct ttgaaatct atacattaag gataaaataa taccttctc
atactgttag 19141 aattaaatgt gctaatttat gttttatata tataaagtac ttggccgggt gtggtgactc 19201 acacctgtaa
tcccagcact gtgggagcc gaggtgggca gatcactga ggacaggagt 19261 tcaagactag cctgtgcaac
atggtgaaac cctgtctcta ctaaaaatac aaaaattagc 19321 tgggcttgggt ggtgcgtgct tgaatccca gctactgag
tggctgaggt gggaggatca 19381 ctgaaactcc agagggtggag gctgcagtgg gctccacca ctgcctgggt
gacagagcta 19441 gactccatct cgaagaaaaa ataagtactt gaaacatagc aaatgtttta taattattgg 19501 ctttttttc
ttattgttat tactgcaft attgctgttt gaagaagttt ggtgataatg 19561 gagagaaaaa ggcaattagg ggtctgggat
ggtttaagta tggaggagacc gagacacatt 19621 gactcagagt gaagaaatca aagataagag aatgaaagaa
agggagggta attctgaacg 19681 cacagacaaa gttatgttac taactggca tcggctgtgt gttgtaataa ataactcct
19741 ttacttctc aatagctaat caaactctt ctggagacca gaagtgactt gctggatcaa 19801 tgacaactcc
tccacagatc aaaaattca aatccttttt ctgtgttga atcctaaatc 19861 taaaagaaca gagagaccaa gcaaatctac
ctcccaacat cattaaagtg acaactctca 19921 gtatttattt gaatgtctg ctctcagctt caaccaagga aaagtcaat
tagtgttgg 19981 cagaaaacag aagggtgta cgagagtct ggctgtcat tacagactg gggattttt 20041
attaaaagaa gaagaagaag aagaaactg ataaagtga aatagctaa gcagggatta 20101 gtctctctg ggtcatgtt
ctcacaacag tgaatctc agagattca taagaattaa 20161 actgctccac atgacaattt attttactt ctgcttttc
caggaggcaa atcagtcaa 20221 cttcttctg ctttgtttc aatttgtaa caacctcaa ttttaggaca ggctaaact
20281 agccacccta tcagagatga tgaatgacc atcttttaa caggtgggga gatgaatgga 20341 atcagggtt
gttttttgt ttgttaata actgctagta aaaaccaagt caatagctga 20401 ctgagtgtaa gggaggctcc agaaggcagg
ttattgtagt atagatgtga ctgacttat 20461 gatgatgta ctctccgata aacctgcat aagtfgaat atcttaaat
tgaatgct 20521 ttaatacac cgaatctacc gaacatcata gcttagctca gcctacgta aatgtgctca 20581
ggacgacat tgcctacagc tgaagcaat cacctggca cacaggacac ttagatgat 20641 cgggtgctgg ccctgtgat
gctgtgactg actgggagct gcgcttagt cctctacca 20701 gcattgagag ttcttatcg ctattacta gctgggaaa
agacaaaat tcaaaactca 20761 aagtgcggtt tctaccgat gcttataact ttacagcat catgatgtt aaaaatcga
20821 ccatgtagg ttggatca tctataaga cgagctacac tggcgaagt gtaagactgc 20881 tatgtccc
gaagatggg catagtggac aactgcaagt cctgacaaca ggagctcagc 20941 atctgcgacc ttaacatcc acattgacac
taccacagc ttccaacag agctgatgat 21001 atagtttga tctctcct gcccaaatct catgctgaat cgtaatcccc
agtgttgag 21061 gtgggctctg gtgggaggtg attgggtcat gggggcagag ttctatgaa tggtttagca 21121
cgtcccccc ttgtactgt atagtgtg agttctcatg cgatctggtt gtttaaaagt 21181 gtgtggcacc tcccctct
ctcttctc tactctgcc atgtgaagt ttggctccc 21241 ctttgcctc caccatgatt gtaaatcc cagagctc
cctagaagct aatgtgcca 21301 cgtacagct ggagaactgt gagcaatta aacctatct cttttaaat taccagct
21361 caggccgggc gcggtgactg acactgtaa tctcagact ttggaggct caggcaggaa 21421 gatgattga
ggtcaggagt tcaagaccag cctggccaac atgtgaaac cccatctca 21481 ctgaaaatat aaaaattagc caggcatggt
ggcgggtgcc tgaatccca gctactggg 21541 aggtgagc aggagaatcg ctgaaactg ggagtcagag
gttcagaga gcaaaaatg 21601 agccactgta ctccagctg ggcaatggag tgaacctg tctcaaaaaa tatatatata
21661 ttaccagac tcaagtttt ctctactga gactatgaga gaatggacta atagctga 21721 agaatttat tttttttta
aaaaacttt acgtttggg gtacctgaa aagtctgta 21781 cataggtaaa ctctctcat gaggattgt tgcagact
cttctctc cctcccc 21841 ctcccacct ccatctcaa gaagatccca gtctctgtg ttcctctt tgttctgta 21901
agttctc atgtactcc cactataag tgaacaatg cagtattgg tttctgtcc 21961 ctgtgttag ttgctaagga
tgatagctc caactcact tatctctc caaaagacat 22021 gatctcattc attttattg ctgcatagta ttccatggt
tatatgtacc acattttt 22081 tatccagctg gctattgat ggcatttag ttgattctg tcttcagaa ttgtaaatg 22141

tgctgcaacg aacattcgtg tgcctgtgc ttatagtag aatgattctt attctctcgg 22201 tagtaatggg atfgctgggt
 caaatggtcg ttctgctttt agctctttgc agaaccacca 22261 tactgcttcc cacagtgggt gaactaattt acactcccac
 taacagtgtg taagtgtcc 22321 ctttctctg caacctgccc agcctctgtt atcttttgac ttttaataa aaaccattct 22381
 aattagtggt atggatattc attgtgtt ttatgtcat ttctctaat atcagtgatg 22441 ttgagctttt ttcatgttc gttggctgca
 ggtacatctt cttttgaaaa gtgtctgctc 22501 atgctcttg cccacttttt aatgggggtg ttttctctt gtaattftaa gttccata
 22561 gatgctgggt attagacctt tgcagatgt atagcttcca aatatttctt cccattctgt 22621 aggtgtctg cttactctt
 tgattgttc tttaccatg cagaagctcc taagtftaat 22681 tagatccat ttgcaattt ttgctttgt tgcattgct tttgggtct
 ttgcatgaa 22741 atcttgcca ggtcctatgt ccagaatgat attgcctagg ttgtctcta gggttttat 22801 agtttgggt
 ttacattta aactttta ccatctgag ttgattttg ttttgggt 22861 aaggaagggg tccagtcca atattctgca
 tatggctagc cagtatccc agcattattt 22921 atgagtaag gagtatccc tccgttctt gttttccca gttttgtga
 agatcagatg 22981 gttgtaggtg tgtggccta tttggggct ctctatctg ttcatgttct ctatgtcct 23041 gttttgtac
 cagtaccatt ctgtttgt tactgtagcc ctatagcata ttcaaatg 23101 ggtaacatg atgcctccag ctttattct
 tttgctaga atacctgg ccattgggc 23161 tcttttgg accatgaa gtttaataa gttttttc tagttatgt
 aagaatgctg 23221 ttgtaatt galaggaata acatgaatg atattgatc ttctatcca tgagcatggg 23281 atgtttcc
 atttttgt gctctctg atttctca gcagtgttt gtaactcata 23341 tttagagat tattcacctc ctgtctagc tttatccta
 ggtattgat tctttctga 23401 gtaattgtga atggattgc tttctgatt tggcctcag ctgtgtatt ttggtgata 23461
 ggaatgctag tttttttg taccctgaga ctttctgaa gtttttat agctgaagga 23521 gctttgggc tgagactagg
 ggtttttta gatagaaat catgtctct gcaaacagat 23581 ttattgtac ttctctctt cctactgga tgcctttat tcttctct
 tgcctgattt 23641 ccttgcccag gactccagt accatgtga atagggctgg tgagagaggg cttctgtc 23701
 ttgtccagt tttcaggag aatgctcca cttttgccc atcagtacg atgtttgtg 23761 tggtttca tatatgcta
 ttattttt gaggtgtt ctttaatac ctatgtatt 23821 gacagtttt aacatgaagc agtftaat ttattaaaa gctttctg
 cctctgtga 23881 gatagcatg tggctttgt cttatgtt gttatgtga tgaatcacat ttgtgatt 23941 cctatgtt
 gaccaacct gcatccagg gatgaacct actgtatt ggtgtttag 24001 cttttgata tactactgga ttcatttgc
 aagtatttt ttgaggatt ttcatgat 24061 gttcacacg gatcggcc tgaagtctt tttttgtg tctctctc aggttttgg
 24121 atcaaatga tctggcctc ctagaatgag ttggggagga gttctctc ctcaatttt 24181 ttggaatagg
 ttctgttaga atgtaccag ctctctta tacatctgt agatttggc 24241 ttggaagca tcaagtctg ggtttttta
 gttgtaggg tattttac ttttccca 24301 aafagaccga taatgattt agaagtggag tggttttt cctgtccag
 tctgggaag 24361 gttatgat ccaggaattt attagctct tctagttt ctatgttg tcatatgg 24421 ttgtcatg
 agttctgat gttgtttt atttccgtg gatcagtgt aacattctt 24481 tcatcttc tttttttt tttttttt tttttgaga
 cggagtctc ctctctccc 24541 caggtggag tgcagtggc cgatctggc tcaactgcaag ctccgctcc cgggttccg
 24601 ceattctct gctcagct cccagtagc tggactaca ggcgcccet accactgctg 24661 gtaatttt
 tttttttt gtagagacgg ggttccag tttagccag gatgtctc 24721 atctctgac ctctgatcc gcccctctg
 gctcccaaa gtgctgggat tacaggctg 24781 agccaccg cccggccat ttctaattt gttatttga atctctct
 ttctctct 24841 tattaggcta gctagtggc tatctattt attatttt tcaaaaaacc agctctgga 24901 tttctgat
 tttgaaatg ttttctat atcaatctt cagttcagct ctgatttgg 24961 ttattctg tctgtgcta gtttgggt tgaacttct
 ttctctct aattcttca 25021 gttctgat tagtttga gtttagatc taactttt atgtggacat ttagtctat 25081
 aaattaaact ctaaacctg cctagctgt gcccagaga gctctgat ttgatctt 25141 gttctacta gttgaaaaa
 acttctgat ttctctta attaattat ttatcaaa 25201 tcaacagga acatgttt taattccat gtaattgat gttttgagc
 gattttcta 25261 gcttactt ctattttat ttaccctgg tctagggtg ttgatatga ctttggct 25321 ttgattt
 ctgaggattt tttatgtcc aattatgtg ttgatttag agtatgtcc 25381 atgtgtgat gagaagaatg tatattctg

tggtttggg tacagagtc ttagaggtc 25441 tattagatcc atfttggtcca atgttgagt cagatcctga atactttgc
 taatttctg 25501 cctccatgat ctaatactgt cagtaaagea ctgaagtctc ctactactat tgtgtgggag 25561 tctatgtctc
 tttataggtc tetaagaact tgccttatga atctgggtgc tctgtgttg 25621 gatgcatata tatttaggat agttagatct
 tctgttgaa tgaacctt taccattatg 25681 taacgccctt cttgtcttt tttttcttt gttggttga agtctcttt gtctgaaat
 25741 aggattgcaa cccctgcttt tttctgttt ctgttgcctt ggtagatttt cctccatccc 25801 tttatttgg acctatgggt
 gtccttatc attttatctt tatctatcca tccagccatc 25861 cagccatcca ttcacccgta tcatftttaa ccaataagga
 cttftaaag cgaaccaca 25921 acaccattaa cataaccaat aaaatctata acaatgataa aatatcatc aatactagt
 25981 ccatgtccaa tttccctcg ctatctcaa atcgtctct tagaaatggt ctgttcaat 26041 gatgacacat
 ggacagagga aggcgaacct cacactgtgg ggactgtgt ggggtggggg 26101 gaggggggag ggtatgacat
 gggagatata ccaatgcta gatgacaagt tagtgggtgc 26161 agcgcaccag catggcacat gtatatgtat gtaactaac
 tgcacaatgt gcacatgtac 26221 cctaaaactt aaagtataat aataaaaaat aaaaaataaa aataaaaaag tgaaaaaaga
 26281 aaaaaaaaa aaaaaagaat ggtctgttca aatcacaac cagattcaga aacaatagcc 26341 atacattaca
 ttttataat atgtcttta aatttcttt aatctattac agtctttgga 26401 attttatgt ctctgttat cctccaatt attaaaaaa
 aagtatttt gtattcattg 26461 aatagacaat gcttgcagaa aagtaaaaa aaaaaaatt agtaaaaaa ggtacatagt
 26521 gagctgttcc ttatgtccc tcccaagaag caatgttacc actttgtac aatagtctc 26581 tgcctagaca
 cacatgccag tccctaaggt ggctgtaaca aggtggttaa gagtgagaac 26641 atgaatcaa attctatta tccactcac
 taagtataaa tcttggtcat ggtacatgcc 26701 tctgtcctc agttttaat aatggtacct acctcatagg gctgttgaga
 gaattaaac 26761 agataagtgc ttaataact ataatattt attatttc acattccctt ttggctttt 26821 tcccaatag
 cagagtgtg cacatagtc ttcattatt tggctgttt ttcacctca 26881 catcacatt tgatgataa ttcatacat
 gttgtatag atttctca tctttgaa 26941 tcatgacta atattccatt gtatgaat gctactgta aacatgtacg ttatttcaa
 27001 cctctatta tcaagaatg ctgcaatgaa tctcttga atacttagt ggtatcatg 27061 gcaaaaat tcataggata
 aatctgaa agttaattg ctgagctaaa gggtatgtc 27121 attttaagc tttatagatt gccagctgc ctcaaggag
 gttatacaa tttactcc 27181 caagaaaa gcacaagggt cccatttcc ccaacceta gtaacacag gatattgcta
 27241 aatgttca tctttgaa catgatgtat tgaatggt atctcaagt ttaatgtc 27301 attttctga ttgtgagaag
 ataaagaaa ttagtagca ctaaacatca gcagtcaat 27361 gactggcca tgaactctga gtaggacac tggtaaacac
 calcaggac caaacacct 27421 tttattacg aagaggatgc tccatttg atagactaa gcttattca tttatgata
 27481 tatgtatga gtaattaca tccagcgtg gcaagggt tttctgacc caatgaaact 27541 tctctctg
 gccccctcc agcatgtgt caggagtaga gtgtgtggc catgaggcat 27601 gcattgtac agatgactac ttactctcc
 ttgaaacatt ttttccatt tgcctcctg 27661 ctgtctact catgggtctg ctctaattc acaatcact ctttccag
 tctctgtg 27721 tgggtttct cctctctgt gctttagac atgggggagc cccagggt ctctctgaa 27781 ctacagctc
 tccctgggt catctcctg ggatgtctg tccaatgggt taaatacta 27841 ggctaggac tagggagagg tcatggagc
 acttagaca taaagttaa gaaacattc 27901 tttacaggc ccatgcaagt gcaggactgg cctggaggg tgaactacc
 ctactttt 27961 ccacctagg cactgttt gcttacct agccccagc ctcttaaca cccagctt 28021
 ctccctggac ctccagaac ataatccta ttgacatt ctactggag gtttaaggt 28081 aactcaaac taaatatt
 aagacagaac tctgcatca ctccatcc tgggcccaca 28141 gcctgtct tctactagc tatctagtt aacagcatca
 ccatattc agttgctcag 28201 gacaaaaat tgaagtaat cttgactct tctttttt ttttgagac gattctcac 28261
 tctgttccc aggtggagt gcagtgtgg gacctggct cactgcaacc tctcctct 28321 ggttcaagc aattctctg
 cctcagctt ctgacctgt gatccactg cctggcctc 28381 ccaagtgt gggattacag gctgagcca ccgaccggg
 cctgattct tttttttt 28441 tftaaacaag tctatctc catctccaaa atgtatccca aatgacaa cctctcccac 28501
 cgtaggccag ccccatctc tcccctga aatagcctc cttagatct ctggacatt 28561 gttctccc acccctgt

gatcactatt cagcattcag aatgatcttt taatattatg 28621 aaggagactg tttctctc ctacttaaaa ttctctagt
 gcttctaat aaatttagaa 28681 taaaagcca actctcgcc atggtcacca ggccaggatc cagtgggtac aacaatctgt
 28741 tcccagcaca ataateccac ttctgctcc ccaccattca ccaggctcca ctgactggc 28801 tcatctctgc
 ctgagtgtg cttctttcc ctggaaaagt cttctgtag atctttaaag 28861 ggtgatttcc ttctcaacat tcagggtgca
 gctcgttca cttctctgac catgcccac 28921 cactcagaga tcaactcaaaa tcccattacc ctattttatt tctccatcat
 atgtatcact 28981 atctgaaact atctgtgtg tgatgcaggc tattttctg accccttcat gggactccca 29041
 acaggggtac cccatttact cagcctgccc tgctcaacct cttgcaggag ggagcacacg 29101 agtgaacgag
 tgcaggaacc agctggctgc tttagtctg ttaggagtaa atccatgca 29161 ggccctgcag cagcaaccag
 gtgggggtgc ctgcaacccc agggcccccag aggggtgtt 29221 acaatgctct cgtagctctg ccatctgtg acagcagtgt
 gttgtcagct cagtgggccc 29281 tttcttcat catgtagggt ggctgccctc tgctgtgag ggcaaaaggc cagggtgaca
 29341 gctttttgg gtaccacaa tttgtgac ctgaattctt gttgtgccc caagaagaat 29401 ggggtcacac
 agatgaactg aagatgggtg aatgcagaga attagcaatg aaagtggctc 29461 tcagcagaga gagaagctga
 aaagggatg ggaaggcag gtcactctcc cctgaagca 29521 agtcacatct ctcaatgct cagccacct ctctgaagtc
 aagtttctc tctctgatg 29581 ccagccact ctctcteta ctggctgagt ctgggtatt tataggcaga ggatagggtg
 29641 tggggcagc catacataat tttgaaaag gcaacattct attgtaaaa agacattatt 29701 cataaagaac
 caattgggaa agagcgggca cacagggatg gaagtctca cttgggctg 29761 caggtttcag gctttcagc tcaaaagta
 ggttttcca gggactgcc cgtctgct 29821 aaaatttca cacttctgct attgataccg ctggataaca gctctctat
 aaagtccag 29881 ggcttaaac aaaaattac taattcacc ggacagtct tgataggctc tctctaaact 29941
 gttgcagta catagcaact gggtggagt catctttt gggttgcaca tccaggacag 30001 cttctccct tgtgtctg
 gtcctcagt gctctccag gcagccttc tctccagaag 30061 agtagcctgg actcttggc aactcaagct tccaaaagaa
 aaaaaagcag agactgtgg 30121 ttctctatc aaacaggct ggaactggca caatgtact ctgtgcat attcaggagg
 30181 tcaaaagcaat cgaaggccaa tcaagtca aaggcattgg agaaaaatga gaagtgcac 30241 ttaaatgaga
 agtgacacat gcgtaaaagg gggaaaagca ttgattggg cacttttgg 30301 agataagcta tcaactttat ttgttttt
 gctttctaat ggtctgtct ctcccattag 30361 gttataagct ctgtgagaca acaggaatct tctccatct tttttatggc
 tctactcca 30421 acacctagaa taatgctgg cacatagtag gtgctcagt aataactaa gcaactgata 30481
 catgtttggg gaactfaaat gaacagaatt aaactcccc agattgtcc tgcagattt 30541 gctgatcca agcatgctga
 tgcctacca gatgaaagaa gccctaaaat gtagggttc 30601 gcttctctg caaacaagaa aaactgccc tgaacacaaa
 atctagaat agattggcg 30661 tgtttctac atgaaatatt tcccctagt accagaatatt ttttccac agctttgtc 30721
 tacaltaaa tattgaagt gactgaaat atctccatc ttaactctg gtgtagacta 30781 gaaacaattt tttgtaaca
 aagtaaat gaaaactcc taatattga actcccaga 30841 tatcccaga tatctccaaa ctfaaaat cattgcaagt
 taagataat tttttaat 30901 gactaccgag aaagtcatt aaaggctgg ttattaaaat gtacagattt ggggtataaa 30961
 gccagaactt atttgttaa atcattacat atgaccaagc acagaaaata aattacctca 31021 aatctctct ttgctaatt
 ttactgtaa actctataaa atgatctat cttaaacct 31081 tttgtaac ccttataag ttgtaagtg agaagtatt
 catcagaagg atttatgta 31141 ttttgaat taaaaagag agattgat tttaaaata tactgcaga ctactgctaa 31201
 tgaactct tctaaccta gtttctct atctcagtt ttccagatt tgctcaaagc 31261 aatcccagtg agcatccag
 tcaatgcat tctctctc gccatctta ttgtgtaac 31321 catgggggg acagcctct tcatgataaa tgcctttgga
 aaacctttg aaactgca 31381 tggccccta gggtgtacc tttgagctt cattcaggt aagtacaaa ttctacct
 31441 gaagacaaat gtctttca atagtaaaa aagacctct acctaaat aaagtataa 31501 tcttaacata
 tatacatgga tgcactgt agtattatac ataatacaa aaagtgtgga 31561 aataccacac ttgctcaaca gtagggaatt
 caataaatac ttatggaca tctatgaa 31621 taactgtat gctgacatta aattatatt ttgaagtgt aatcaagagg

ataacgctt 31681 gtctcaaaa gtfacatggg aaaagcagta tgtaacctta tataaacatt gtgaacctaa 31741
 tttgattata tafataaaa ataggaata tacatataaa atacatatat gtatatatgg 31801 gggctatata tatatatata
 tgaagagat agatagatag atagatagat agatagatag 31861 acagacagac agacaatata gactccaatc tgttgctctg
 ggtgtctct gacctatgac 31921 actatggggg acttttattf ttgctcatic tttcaatat tcttagtct tcaataatgt 31981
 gctattattf atacataata ataaaaataa ataaatggca tcaaaaaaga gtaaagggcc 32041 agtgttccgc ccacatatga
 gcagccatf tcaagcctgt agacactffg tgtagcctaa 32101 tcttagtctg atctgggcaa ggataaaact taaagccaga
 aattagtca tcaataaca 32161 tgtgctact aatagctagg gctgatggaa aagaatataa aaccagctct gtgcaaatg
 32221 gtgcttacta tctcaagtg ggagaaggag aaagacgaga aatgaaaaa tgtgtgtata 32281 atttatatgt
 agctgttctg taggatctct ctgacttcac cccattctaa ctttgcaaaa 32341 agatccaaca cttgtcaga ttctggggag
 gcaagtaatt ttattgatg ttatcaggag 32401 ggatacagaa cgataacaac tcacacaag caaacaatgt aatgaaaac
 tctattgcag 32461 tgtttcttt tctctgaag ttgccccttg gctgccagct accaggcacc aggtcaagg 32521 tactttcttg
 ctctgcac tactccctc tctcataca ttcaaccca accacaacg 32581 tttatagatc tctctctca taaacaaaag
 gcctgtagt aacaggaggt cactgcagt 32641 gtgacctctg ttcattgta cttgtgcaca ctgcttaggg tctcaccca
 tccacattc 32701 gctaatcaca ttattcacc atcaatgta gatctctca gtggagatc tctaatatt 32761 ttttttagat
 ttgtcacaag tatataaac agtttfaat tgtacagatg attatctat 32821 aacagaagag tctaagcctt ttacatctt
 gtatctctaa cgaaagcatt cagcatgaag 32881 ctctgtacac agcagacaat tcaatatgaa tttgctgact tgaacagca
 agcctagaaa 32941 ggagatgta acttgctcag ttgacagaa caggttctag caatcagaat tcagatgaca 33001
 tggactggt agaacagcg ctttgaagca ataggacatg agccagtgag gagagggatg 33061 gaatatcata
 aacaaaggcc aagggtcttg caatcagagc tgaagagcca agagcacagg 33121 ctgagggtgt gggcagactg
 aatgagaaaag tgattcaatc acatgtgaaa gtccagatga 33181 gaagagagag ttgggattac ttctctcac caaacatca
 aaacaaaaca ggtggatccg 33241 ggtggtgtgc tgtttactg atgaccatta cacagaattt taacagaagg aatgtaaacg
 33301 agtggttctc aaactggagt tcccagatga gcagcgtctg catcatctgg aaacctgata 33361 aagcagcaaa
 ttctcagcc ctacccaga cccactgaat cgaaaactg ggggtctggg 33421 ggaagatggc catctgtatt ttaacaatct
 ccctcagga gattctgagg ctggctcaag 33481 ttgaaactac aggtagtgg ttcaacaggt gttggtggac tgacaacaa
 aaagagactc 33541 cgaggttaact ccaagatggt aatgtcagaa agcagctacc acccctaggg cttgggggaa 33601
 ccaacaaaag agtttggcat tgcagaacc tagaatctg aggagaggcc ccagagcatt 33661 gtgtctcaga cctgaggac
 ttggcactgg gacacatga ggggttctg ggtgtgggaa 33721 agggctggaa actccccagt tctgcccac
 agggagaact acaagtgaag tgaaggtgt 33781 gggccttct ccttttctt ttctctctt ctctctccc ctggtgctca
 tgtttgacag 33841 aaaacagctg aaaagccaga actagtgtg ggagtctga cctggcatca taaagcagag 33901
 aaaagcaag ctggagtga ggtgagacac aacagctcat tagcagcaac agcctctag 33961 cgtccagct tctgaatgaa
 atctgaaga acagcgcact tgaagacaa attattgac 34021 agttctgaca gacgacaaa ctaacagcat ttgaaaagca
 agatgactca gagaatacag 34081 aattaatcc aaatcccaga tctatctct gcctttggcc aggcctaatg caaggagaac
 34141 ctgagcacac aatatatgc agaatgatc agacctgtg cctgcattct attctgtctc 34201 acccacttc
 aaattgttg taaaaacatg ggtcaataa aggttctga atcagggaag 34261 gaagagaagg ggagaaagga
 aggaagggag ccagctccag atctgtgtct tgcagagat 34321 aaaggccagt gtttttagat caccagctgt ttttctaac
 cccaatact tttttgaaa 34381 tatcaaatg ttcaataact aaaaaaaaaa cgtttacaac aataaaacat gtttgagggt
 34441 cagatggact ggcagttgt gacctctggg gataaacagg tcactttgga atcacagact 34501 tctcatctc
 ccttaaatct catatgtac ccagaagccc ttggaacttt ggaaggtgt 34561 tattcacagt tgaatgtcc atgcagacc
 tggctctaag acccaattgt gtaaggtag 34621 gttttagacc cttatccca acattctaag tgtgagccaa tgcgtcacac
 actcagaggc 34681 cagagactgt atggggctc ttatttcac gtacagatca cattccatta agagaccca 34741

gaagtcagct ctctccact gactggtct ctccctgt ttctctgcc aatgtgtct 34801 gccaggtgg cagtctcac
 tgcagcaga gaagaaaaat gcttctctc ttggacctc 34861 ttctctttt tctctcct actcacatc aggttcccta
 agcttccccg ctctctgtgc 34921 tgaagtcatt ctatggtcat ttctcaact gtctactcc ctgctggatg ggcaccaag
 34981 acttggcatc ctggggcatg tagaaagggg aaaggggaag gaagggaaaa gaagtcctc 35041 caattgtcta
 tctggacctt tccacactgc ccagagtact gctatgggca tctcttatg 35101 tctcccgatg tgggtgatgc cagacctgc
 aggtagaaaa gaaagaaaag caaccattg 35161 gaccaggcca gaaaggctt cagtacaca gctggctcat acattaggct
 tcatattctg 35221 ttccctctg aaccagacat ttctccact ctcaaacct ccagtttgc tctattct 35281 cagcattctc
 catgtaatat tgttcatga aacctatga agtcagccaa ttgtcttt 35341 ctactctgt cattataaa ttgatgctga
 gaagtcttt tccaaggtt tttagtaata 35401 ccttcatcat ccccatagt tcatttggg cagtattgc cttcttgac
 tgtacattg 35461 aatcatctga agaactttt aaaactactg atctcaggtc tcacacaaca ctaattaaat 35521 tatagtctt
 ggtgggtag gcttgggca ctctatttt acctaaact ctctggagtc 35581 attctaatt gtatccagt ctaagggtg
 caatataagt gaatatatt cactatttg 35641 tcaaacattg actgagtcc cattatgct cagccattt aataggcact
 ggtgatcca 35701 cagtgaatca ggcacacaat gctgtctca cggagctgt tctctagtgg gagagcaaa 35761
 caaaagtga tataataat taagtatta cagattgcaa taattacaat aagggtgata 35821 aacaggtgc tataatac
 aatagtatt ctttccca gacattctt aaagagtaa 35881 atcatctatc agacacctt taaaaatct atcaattc
 aaaagtatc ataaataat 35941 aagtattac agtttcaat aattacaat aggggtgata acaagttct atgaagaga
 36001 aagatagcag agatctgct ttgataggt ggtcaggaa gactgtcca atagctagt 36061 tctaaagcta
 agaaggaact gagaacctc acagaactc ccaagtaga gagaaagcac 36121 actgaagact ctagggaag
 aggtctgctt gtttagtaa ccgaaagag gccaatggt 36181 ctaggctg gtagtgagg ggaatggca
 caaggaata atgaggttag agatcagct 36241 tgataccagt taatgttga cctaaacat taacctggt aagcttita
 gaattgatt 36301 taattcaat gaaaacctt tgaagattt taaaagata tctgatagct gattacctc 36361 tctaaagaa
 gctctgtaga agacaatac atcacattg agatgaaaa agatgaatg 36421 attctaaaa cattctgaa gtacattca
 aatgtttt aggtagcta tgcaactaa 36481 aaataggtt ggcattctg gtaagacaag ggaggagcag gcttgcatt
 tagggcaaga 36541 aaggggtgg gagaagact cagcactaaa atcatgtt ctttgggg cacatcagt 36601
 ctgattgct atgagaccac caagtggaga tgccaagtaa atagctagt acatgaatc 36661 ggagttcagt gaagagct
 agaagaaaga tgtatattg ggcattatc ggtatagat 36721 attatgtaa gcaataaat tggatgagat cacctagga
 gagaatcac atagataaa 36781 actgacctag gaccactca tctetaaac accaaaagca atgcaacaa aagccaaaat
 36841 tgacaatgg gatctaata aactaaagag cttctgaca gcaaaagaat cagagtgaac 36901 aggcaacca
 caaatgaa gaaaatttc acaactact catctgaca agggctaata 36961 tccagaatct acagtgaact caacaaatt
 tacaagaaa aaacaacaa cccatcaa 37021 aagtggtga aggacatga cagacactc tcaaaagag acattatgc
 agccaaaaa 37081 cacatgaaa aatgctacc atactggcc atcagagaa tgcaatcaa aaccacaatg 37141
 agataccatc tcaaccagt tcaatggca atcaaaaa agtcagaaa caacaggtc 37201 tggagagat ctggagaat
 aggaacactt ttactggtt ggtgggacta taaactagt 37261 caaccattg ggaagtcatt gtggcattc ctcaggatc
 tagaactaga aataccatt 37321 gaccagcca tccattact gggtatatac ccaaaggact ataatcatg ctgtataaa
 37381 gacacatga catgtatgt tattgaggca ctattcaca tagcaagac ttggaacaa 37441 cctaaatgc
 caacaatgat agactggatt aagaaaatg ggcacatata cccatggaa 37501 tactatgag ccaaaaaa tgatagttc
 atgtctttg taggacatg gatgaagctg 37561 gaaacatca tctcagca actatgcaa ggacaaaaa ccaaacacc
 catgttca 37621 cccataggtg ggaattgac gatgagaaca catggacag ggaagggaa catcacac 37681
 tgggactgt tgggggtg gaagagggg gagggatagc attaggagat atacctaatg 37741 ctaaatgac agttattgg
 tgcagcacac cagcatgga catgtataca tatgtaccta 37801 acctgacat tgagcacag tacctaaaa cttaaagt

aataataata aataaaata 37861 aataaaaaa acaaaaattg atgtaggacc aattcctgaa gaacactgac agttaatttt
 37921 ttggtttagg aggaggagaa gccagcaaac gacactgagt agcaatatcc aaagaaaaag 37981 aggaaaaagg
 aaaactggga gattatgagt gtcccagagg gaatgttca agattacat 38041 cagcagttag cttgtgttaa aggtggcctc
 ctgtaataga ggtgcgggca ggagaaggca 38101 gaataggaa aaggggtga aaaagctcc ccaagattf ataatacagt
 ggaagagaga 38161 gacagagaga gagaaagaga aagagagaga gagaactaa ggaggtagag gaagagagag
 38221 aacaaaaaa gagggagctg agtataagaag caattagatt catagtttt agttgcgca 38281 gftgattttg
 agtgggggccc tttatataat tccattctag gtgttccca gttgatggga 38341 gaggtctta cctagatctg catgtaaaag
 ggagtaggcc agctggcaga cttgacatgg 38401 atcagtggta gaacatccta gcagtctctg gaatactctc tgagaatgac
 atgaaaggta 38461 ttggttcagg cctttggag gtgataaaaa ccacaaaat gtggacttat tgcaaatgt 38521
 atttgtacc atttgcaatg attataatta ttctctata tataggcttt cttacatata 38581 gcttctcta cacatagcgt catgagttat
 gccttctctt acatatagtg tctgctatga 38641 gttatccaa gcagggcaaa caaaattgct gccttcttt aaaaagagga
 cgctcctagt 38701 atgggcctaa ttaattatga taattacagc tatggcatgg aacataagca cattcatata 38761
 cacaaagaca ataaataaa gaacagtca aaaacagaac agttacatta tatatcagtt 38821 tcagtatgaa taatccctg
 gactctgaaa tatgtctggg gcacattatt ctgtaattgg 38881 tggtaaaaa aaatctgcat cttatcteta cccaatct
 tatgaaggag ctgttttca 38941 ggagttcagag aaagagacac agggatgctc agtcatcaaa gcccgagagc ctgaggaaga
 39001 ataaaggatt tftggcagga aaaccagta atgaatgat tctgctagtt tctcagcata 39061 gaacttagaa
 aagaggccac agaaggaaaa gagaagtaat gttagacagc tgatgttggc 39121 aatgggcaaa gaatttcatt ccatatgca
 gggcagtgcc taaaggggca gtgtgtgag 39181 gaatcaat ccaggtcatt catgcccagg gtgtgtagg aggactgtg
 ttcaattatt 39241 ttgatcatgg cccagctag acctgtgca aggaaatgct taatcatttt ctatcacagt 39301 tgcaagagaga
 ttctatct actcagaatg tacgtctct cttctgttc attfacagtc 39361 acaaccaag tcttctctt gacctcaaa
 gcaccactg atgtatecac ttcagaaaca 39421 cacacagaca gctcactct ttctatcct tacctctc cctcttca
 tcaaacccc 39481 tacttcttt gcaatcactc ttctcage ctgaaataat ctctctcaaa atactact 39541 tctactccc
 tcaactct caagatacac ttaaatgta tattccctat gaggcctccc 39601 ctggccatcc ctccccagcc ttctatccc
 ccctctctc ttattttat tctctaat 39661 atatacaca ctctgataaa ccaatgaatg tactatcaa gttattgct ctctctcct
 39721 ttcaattgtc tccatcactg agagctctgt gaagaaaagg atttgtacct gttcattta 39781 gtgtgtacc
 cccagttccc acaacagcgc aacaggcact caataaatg ttgtgata 39841 agtgaataaa acagaagtag ctgcatattt
 tctgtaaca aatgatatt ttctgaaat 39901 gtcataattt cagacatatt tccgaaaata aattcaaat agataaacat
 tgtattttta 39961 gaccattct tcttgcatt aatcactct ctcaataata taacattgt aaaacttagg 40021 ttagatatgg
 gctctcaac ttccattac agaagataaa gtgaaaagge tagaccaat 40081 ggtgttatt cttatctac atctatctt
 tggaaacaca tgacaaaatt gcttgcac 40141 acaatcaca aatctacct ttgtattaa ctacttca ttgctctct
 gtccttttt 40201 agatgtagc catcggctc tggagcagtg tagagtcaga acaacttcta tttggggaag 40261
 aaatcattg tggtagcctt acttcaatt actaacttc tagtgacatt tacataatt 40321 tagagaaaat taacctac
 actgtaaag ttgtgcttt cccacaccta ttatcatct 40381 ctcaatatt cttgaaaagg aaattatca ttatcattc
 tatattggca atgaaatgcc 40441 ctaatatct gtcactata agacaattga agatgatgtg ttgaaagctt tctgaaaatg
 40501 ctgatcatta ctftaatgg aattgaaatt ccagtttatt atttcaaaa atagatctt 40561 actgatcata ggataacatt
 tcataacatt tcagagattt ctcccctc gaggagcaaa 40621 acctatagga cctctggact cccacagatc ctggcagga
 gttcccactc ataaaagcac 40681 aggtgccctc agagtctc agggatgaag aagcaacct cattggcat gtctacgtt
 40741 cccatataag taaggactgg aggagaccag tctcaattc tgcagtctca gacagctgc 40801 agaggagagt
 catgaatgtg cagtgtctag cacattaca acgtttgta attgactgat 40861 cattcatggt gtgacagccc tataactag
 ctatctatt cagtcagaaa ttaactcagt 40921 aatcaagtc ataaaagga agaaaaaaa aacctacagt accagacaga

tgggtgggaa 40981 atcagacaga tgaaggaaa aatggctgta ggtcattgag taagactg ggcagcaaaa 41041
 cctgggacct gtcctggtt atactcaca ttatagctcc agcaaggttt ggcaggattt 41101 ccacagctct gctttattct
 aacctttctt gggagcagga gcagtggtgg tcagatagac 41161 agacacataa ggaatctgtc caactggcac cgtgtgaatt
 tgggctcttg ggtacatgg 41221 ataactggga aaaagaggag agagacatgt aggactgac ctaccgttg tgaagtcttg
 41281 ggcaagagta tgaatgaaa cccactctc tccccctcc tggctccact gcacacagta 41341 aagagcctca
 agcataggtg tgggacatt gcacatgta tccaagctct gaccatgct 41401 cttgaacag ctattctca gccacctct
 gaccatggga ggaatgacc aggagaaatg 41461 accacatagg tcttgaat gggctcagg ctatttaca agtcaatcc
 ggggtcccag 41521 gagtatggac taaaatgta gtcaggcatg ccagatgggt atgttctatt gactcaagg 41581
 atctctcatg ctgtgggag gaacctctc agaagagaga cagagcagaa cctctaat 41641 gtggggcaca
 aagcaggagc cctcttctt ggattcaaag ggtcactg gaagagtga 41701 ggttgagtct tattctca tcaatcat
 cacttaca cttttttt agccttagca 41761 gccatgccac aaagaaaa tcttcatgca tatcttttg tccataagtc
 ataaatagt 41821 atcttgatc ccatgtctt tttagagcca tggacagaga gaagcaaaaa tataccaagt 41881
 tcacactgag ttgtctctc tcaatctct tagcagtcac tgaaggta tgagactcag 41941 gctgggttc tatctctgt
 cctgaaacg acaacgttga cctctgac aaccctagaa 42001 tccagagcaa gatctcagac tctctctct actaccagac
 agcacactt gtttggggg 42061 ctgtgtctt gaaatattag ctatggcaaa aggctttag tctttagca cccaagtaa
 42121 cttttctt aggaattga aatagcct tctgtaatg ctgtctctt acaaagcag 42181 taccittgaa atatttaca
 actgaaaag gaaaccgagc tgaatttc ctctaggtg 42241 ctaggaaat aatgttctc ttctgtga aattccat
 ctctcagac aaagaagct 42301 ctatggtaa aaggaatgc attttcca caatttca ataaagata aagaaaaac
 42361 agcactcag ccttttctt aggatctaac aataagaaa taatacgtt ttgccagggg 42421 agagctctgg
 ttttaagtc agaatacaa aataggctga caaaattta caaaggaata 42481 ttctcagca ccaactcag gatgtagaa
 agtgaattt caagaaatt atattttg 42541 atattttag gatgattaag ctgattggc agtctatgt gaaattca
 agtagaaga 42601 atgtgatgt gctttctg ctacctc cctcattcc taccceaaa tctctcctc 42661
 taccceaac ccagcctgac ctttgggaa ggaatgggg ctgtactg caccgtact 42721 cctctgctc gactactct
 cccccacag tccagctcc ctctctcag ctaacttct 42781 ctatagctcc ttctggctac ttcaaggaa cttccataa
 tctgcccc cctctcagta 42841 acagccctc tactatcct tgattcatg cactgtaatt ggtagtaat tgattttg 42901
 tctctgcca aattactc catgagaca aaaatcatga gtattctt taatgttaa 42961 atctccaca ctatcccca
 tataagtca gagaataat gaatgagtga ataatgaat 43021 agaaactca gccattatgt tggcactct aggatattg
 galtaactt aactgaagag 43081 taaaagcat ttactgtcc taaaggagac ataaaattag tgggagagta ttggagaaa
 43141 aaaaagac tgtaatac tctttgtg tgcctacct gatgtagca ggtgtccctg 43201 atatggggtg
 ggctgagat ttgaaataa atacctaatt tgacattga agtggaggaa 43261 tcaggattg aaacaaatt gtttgacct
 aaatcaagct attatgataa ggactgca 43321 gaaaaagga atccataaa accatagaa tagtaccaca ttagtaagca
 ttatattg 43381 tcaattaca agccaatgc aatcatgct ttatttat tagccactt ttatagatga 43441 agaaattgag
 acctgaat taaaattgct tactttaca tagtaagta aggaatcagg 43501 gttgaacc aaattggtt cacctaaggt
 agaaaacct ccagcaagt ctctattaa 43561 ctggaacct atgtgttg cctgagat aacagtagct gtggaagcgc
 ttagagtc 43621 tggcatct atgtctct gatctgtcc ctctgccac ctgctctgc tccctgtgc 43681
 atccacct ctggaagtct ccaggtcc atctcgggg gagacactca ccagattt 43741 cagctccag ccagatgga
 gtcccctgt cccacagca tctaccgaa atcacagta 43801 catctgtaa aattaggca ccaatgagt atagatgagg
 gggaaaata ataatgtg 43861 actaaacaaa acaatgtt attttctca cacataaaa tctagaggtt gaagtccagg
 43921 gctgtccag aggtccaag gatctgggat ttactccc tcttctgt tttccacag 43981 catatgctt
 cctttctg ggccactg gtcacaaatg tatgtgggg ctccagcat 44041 tgcacata ttccagccac aggaaggagg

aagtggggaa gaaaggacag gccctaata 44101 cctgtatagt tcaagaagac tatcccgcc atactccca accacccta
 gttgaacaat 44161 gctgtcttaa ttcaagacac tcatatgtct agccaaaaat ctgaattctg ttacaaaca 44221
 ggagaataga gatgtgcgcc acctcaatac ctatccata gctaccttt cctttgtgca 44281 gctgtggcca agtgaagct
 gaaggagctg tggtaacct tctgaaggga ggctggggcc 44341 ttcaacaaga ggctgatga ttgacattta tctgcatgg
 cctgtgaagt acagagaaat 44401 atttctctt gaagccacat catagcagtg gctgctttgt agcctgattc caccattatg
 44461 cctttaagt gcctagcaat tcegcctca catcatgcaa agaggaatat ctcccagctt 44521 ttgtaagac
 agcttaatt taaccacct ctacctccc actgcactcc tacacgcaca 44581 cacaaatctt ctactcag agcagaacca
 taaccaagc cctaccacct agagactgaa 44641 gaatcaggct catgattaca aatatgcaat aatftttgt gtggataatg
 tcaatgggga 44701 tgatgtaag agaattcctt ggttacaca ttgacctct tcctgtccc ttacaatcag 44761
 gaaatatttg tcccaacacc ttgttctc tttgcaggc tctgtgctt gctttgtcat 44821 gatattgtt gcctctgaag
 tgaatacca tcaactctca gaaaaaattg caaattataa 44881 agaaggact tatgtctaca aaacgcaag tgaataat
 accacctcat tctgggtcat 44941 tttctttgc tttttgtc atttctgaa tgggctccta atacacttg ctggattca 45001
 gttcccttt gcaaaacta aagacgcaga aacaactaat gtatctcag atctaata 45061 ctgaaaggca aaccttcta
 taatttaca agggagtaga ctgctttgg tcacttttag 45121 atgtggttaa tttgcatat cctttatgc tgcataat
 aaagcatcag gacctctg 45181 gacaatgtt acaattacg tactaaggat acaggctgga aagtaaggga agcagaagga
 45241 agctttgaa aagttgtt atctgtggg aaattgctg acccagtag tcaaggcag 45301 ttactagaa
 tcgacaatt gtactccat atatatat gtgtgtgt gtgtgtgt 45361 gtgtgtgaa gatgtctcc tatcaaaag
 atataaagg cacatggaat atatttaat 45421 aaaaacaaat aatatctta atatatccac acattttgtt ccagattca
 gaaaactgag 45481 ctgcaatgc tttctaaaa cagtagtga ttaaatgac atctataaaa tgatcaaca 45541
 cacatttaa aaaattgtt taaagtatac tcttaggcca ggcgtggtga ctcacactg 45601 taattccagc acttcaggag
 gccaaagggtg gaagatcatt tgattcagg agttcagtt 45661 acagcctgg caataaagt agacctgtc actaacaana
 ttaaaaaata aataaata 45721 aaaataggt cttaaaaaa gcatagctt ataacatg tctgttggc aaaatctgca
 45781 aactcaaaa gaagaaaaga agaaaaaac aagcttagg tattttcct cccgtgcctg 45841 agtcccaatt
 acattcaga cagacttcc aatgaacata attgtagga ccaactgagga 45901 atcatgaaa atgatctctg cttagatcat
 ttgatgcaa atgactatt aggggtgtt 45961 ttctageta tagtctctg agtactaata tgcaattatg aaaattat
 taaatctggg 46021 attataggg tactactga tcatctgtt ctgttctgg ctgtcaccia gcatgacca 46081
 ggcaacttt tttttccc tgaattacc atcaaatga tctgagctg actaaaggcc 46141 acagctgagc ctggaactga
 ccttcttc atctcaacc tgctgtctc cagaaagcac 46201 caaggaaaa gcagagaatg acagcaaca gatcactagg
 ccttgacca caggtctga 46261 gtactcagca gccctcatat aatagtttg aaagtactcc ttaaaaaa aactgtttc
 46321 cctttggaac tatttacaag gatgaacaa cgtatacct gagaataac ttgctctgt 46381 gcaattcgc
 tatteccag cagacatcag aacacacga gttccagat gctggtttt 46441 cccctaaat caggaaatac acctggacaa
 ttctagaag actacaattc agtctagcca 46501 caaaggggat tttttttt tgtaacagg ctagagccc gtctgtaag
 tctttagctg 46561 aatgttcca gtacaaaagc actgaaatg agtgggctag gaggacaagg acctctct 46621
 gcgtgaggag ttgttggag gtcccaagg ccaggtacc cctgactct tattgattc 46681 ctctctct tcttgagtt
 ttgaaaaact cctcgaaca ccaggcttt ttcttagaa 46741 aacaagtct caatcttct ctgtccgta gaaagagaaa
 gaaaactgg agcagctgct 46801 gaaaaacta ataggaact aagaggcaaa cccacca

Неограничивающим примером последовательности геномной ДНК человеческого CLRN1 дикого типа является SEQ ID NO: 9. Экзоны в SEQ ID NO: 9: положения нуклеотидов 1-544 (экзон 1), положения нуклеотидов 28764-29180 (экзон 2), положения нуклеотидов 31239-31418 (экзон 3), положения нуклеотидов 32481-32519 (экзон 4), положения нуклеотидов 44799-46433 (экзон 5), положения нуклеотидов 44799-44935 (экзон 6) и положения нуклеотидов 46128-46837 (экзон 7). Интроны расположены между каждой парой этих экзонов в SEQ ID NO: 9, т.е. в положениях нуклеотидов 545-28763 (интрон 1), положениях нуклеотидов 29181-31238 (интрон 2), положениях нуклеотидов 31419-32480 (интрон 3), положениях нуклеотидов 32520-44798 (интрон 4) и положениях нуклеотидов 44936-46127 (интрон 7).

Изоформа 1 мышинного белка CLRN1 (SEQ ID NO: 10):

MPSQQKIIIFCMAGVLSFLCALGVVTVAVGTPLWVKATILCKTGALLVNASGKEL
 DKFMGEMQYGLFHGEGVRCGLGARPFRRSSRSMKERYSLYEDKGETAVFPDLVQAIP
 VSIHINIILFSMILVVLTMVGTAFMYNAFGKPFETLHGPLGLYLVSFISGSCGCLVMILFA
 SEVKVHRLSEKIANFKEGTYAYRTQENYTTFSWVVFICFFVHF
 LNGLLIRLAGFPFPTKSKETETTNVADLMY

Белок CLRN1 собаки (SEQ ID NO: 11):

MPNQQKKVVFCTAGVLSFVCALGVVTALGTPLWIKATFLCKTGALLVNASGQE
 LDKFMGEMQYGLFHGEGIRQCGLGARPFRLFDPDLLKVIPVSIHVNVLSTLVLVLTMV
 GTAFFMYNAFGKPFETLHGPLGLYLLSFISGSCGLVLMILFASEVKIHHLSEKIANYKEGT
 YAYKTQSEKYTTTSFWVVFICFLVHLLNGLLIRLAGFQPPFAKS KDTETTVAADLMY

Векторы.

Композиции, представленные в данном документе, содержат по меньшей мере два (например, два, три, четыре, пять или шесть) вектора нуклеиновых кислот, где каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует другую часть белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей имеет длину по меньшей мере 30 аминокислот (например, от около 30 до около 202 аминокислот, от около 30 до около 200 аминокислот, от около 30 до около 180 аминокислот, от около 30 до около 170 аминокислот, от около 30 до около 160 аминокислот, от около 30 до около 140 аминокислот, от около 30 до около 130 аминокислот, от около 30 до около 120 аминокислот, от около 30 до около 110 аминокислот, от около 30 до около 100 аминокислот, от около 30 до около 90 аминокислот, от около 30 до около 80 аминокислот, от около 30 до около 70 аминокислот, от около 30 до около 60 аминокислот, от около 30 до около 50 аминокислот, от около 60 до около 202 аминокислот, от около 60 до около 180 аминокислот, от около 60 до около 160 аминокислот, от около 60 до около 140 аминокислот, от около 60 до около 120 аминокислот, от около 60 до около 100 аминокислот, от около 60 до около 80 аминокислот, от около 90 до около 202 аминокислот, от около 90 до около 180 аминокислот, от около 90 до около 160 аминокислот, от около 90 до около 140 аминокислот, от около 90 до около 120 аминокислот, от около 90 до около 100 аминокислот, от около 100 до около 200 аминокислот, от около 100 до около 170 аминокислот, от около 100 до около 150 аминокислот, от около 100 до около 130 аминокислот, от около 90 до около 110 аминокислот, от около 120 до около 200 аминокислот, от около 120 до около 170 аминокислот, от около 120 до около 150 аминокислот, от около 120 до около 130 аминокислот, от около 150 до около 200 аминокислот, от около 150 до около 170 аминокислот, от около 150 до около 170 аминокислот, от около 170 до около 202 аминокислот, от около 170 до около 180 аминокислот, от около 170 до около 190 до около 202 аминокислот или от около 190 до около 200 аминокислот).

В некоторых вариантах осуществления этих композиций по меньшей мере одна из кодирующих последовательностей содержит нуклеотидную последовательность, охватывающую два последовательных экзона геномной ДНК CLRN1 (например, экзоны 1 и 2 или экзоны 5 и 6), и не содержит интронной последовательности, которая в природе встречается между двумя последовательными экзонами.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность ни одной из кодируемых частей не перекрывается даже частично с аминокислотной последовательностью другой кодируемой части. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной или более кодируемых частей частично перекрывается с аминокислотной последовательностью другой кодируемой части. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность одной или более кодируемых частей частично перекрывается с аминокислотной последовательностью другой кодируемой части.

В некоторых вариантах осуществления перекрывающаяся аминокислотная последовательность имеет длину от около 30 аминокислотных остатков до около 202 аминокислот (например, или любой из поддиапазонов этого диапазона, описанного в данном документе).

В некоторых примерах векторы включают два разных вектора, каждый из которых содержит разные сегменты интрона, причем интрон содержит нуклеотидную последовательность интрона, который присутствует в геномной ДНК CLRN1 (например, любой из иллюстративных интронов в SEQ ID NO: 9,

описанных в данном документе), и где два разных сегмента перекрываются в последовательности по меньшей мере на 100 нуклеотидов (например, от около 100 до около 10000 нуклеотидов, от около 100 до около 5000 нуклеотидов, от около 100 до около 4500 нуклеотидов, от около 100 до около 3500 нуклеотидов, от около 100 до около 2500 нуклеотидов, от около 100 до около 1500 нуклеотидов, от около 100 до около 800 нуклеотидов, от около 100 до около 400 нуклеотидов, от около 200 до около 10000 нуклеотидов, от около 200 до около 4500 нуклеотидов, от около 200 до около 3500 нуклеотидов, от около 200 до около 2500 нуклеотидов, от около 200 до около 1500 нуклеотидов, от около 200 до около 800 нуклеотидов, от около 200 до около 400 нуклеотидов, от около 400 до около 10000 нуклеотидов, от около 400 до около 5000 нуклеотидов, от около 400 до около 4000 нуклеотидов, от около 400 до около 3000 нуклеотидов, от около 400 до около 2000 нуклеотидов, от около 400 до около 1000 нуклеотидов, от около 400 до около 600 нуклеотидов, от около 600 до около 10000 нуклеотидов, от около 600 до около 5000 нуклеотидов, от около 600 до около 4000 нуклеотидов, от около 600 до около 3000 нуклеотидов, от около 600 до около 2000 нуклеотидов, от около 600 до около 1000 нуклеотидов, от около 800 до около 10000 нуклеотидов, от около 800 до около 5000 нуклеотидов, от около 800 до около 4500 нуклеотидов, от около 800 до около 3500 нуклеотидов, от около 800 до около 2500 нуклеотидов, от около 800 до около 1500 нуклеотидов, от около 1000 до около 10000 нуклеотидов, от около 1000 до около 4500 нуклеотидов, от около 1000 до около 3500 нуклеотидов, от около 1000 до около 2500 нуклеотидов, от около 1000 до около 1500 нуклеотидов, от около 1500 до около 10000 нуклеотидов, от около 1500 до около 5000 нуклеотидов, от около 1500 до около 4000 нуклеотидов, от около 1500 до около 3000 нуклеотидов, от около 1500 до около 2000 нуклеотидов, от около 2000 до около 10000 нуклеотидов, от около 2000 до около 5000 нуклеотидов, от около 2000 до около 4000 нуклеотидов, от около 2000 до около 3000 нуклеотидов, от около 2000 до около 2500 нуклеотидов, от около 2500 до около 10000 нуклеотидов, от около 2500 до около 4500 нуклеотидов, от около 2500 до около 3500 нуклеотидов, от около 3000 до около 10000 нуклеотидов, от около 3000 до около 4500 нуклеотидов, от около 3000 до около 3500 нуклеотидов, от около 3500 до около 10000 нуклеотидов, от около 3500 до около 5000 нуклеотидов, от около 3500 до около 4000 нуклеотидов, от около 4000 до около 10000 нуклеотидов, от около 4000 до около 5000 нуклеотидов, от около 4000 до около 4500 нуклеотидов, от около 4500 до около 10000 нуклеотидов, от около 4500 до около 5000 нуклеотидов, от около 5000 до около 5000 нуклеотидов или от около 5000 до около 10000 нуклеотидов) в длину.

Перекрывающаяся нуклеотидная последовательность в любых двух из разных векторов может содержать часть или все из одного или более экзонов гена CLRN1 (например, любого одного или более иллюстративных экзонов в SEQ ID NO: 9, описанных в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления количество различных векторов в композиции равно двум, трем, четырем или пяти. В композициях, в которых количество различных векторов в композиции равно двум, первый из двух разных векторов может содержать кодирующую последовательность, которая кодирует N-концевую часть белка CLRN1. В некоторых примерах длина N-концевой части гена CLRN1 составляет от около 30 до около 202 аминокислот (или любой из поддиапазонов этого диапазона, опи-

санного выше). В некоторых примерах первый вектор дополнительно содержит промотор (например, любой из промоторов, описанных в данном документе или известных в данной области техники) и/или последовательность Козак (например, любую из иллюстративных последовательностей Козак, описанных в данном документе или известных в данной области техники). В некоторых примерах первый вектор содержит промотор, который является индуцибельным промотором, конститутивным промотором или тканеспецифичным промотором. В некоторых примерах второй из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует С-концевую часть белка CLRN1. В некоторых примерах длина С-концевой части белка CLRN1 составляет от 30 до около 202 аминокислот (или любой из поддиапазонов этого диапазона, описанного выше). В некоторых примерах второй вектор дополнительно содержит сигнальную последовательность полиаденилирования.

В некоторых примерах, где количество различных векторов в композиции равно двум, N-концевая часть, кодируемая одним из двух векторов, может содержать часть, содержащую с аминокислотного положения 1 по любое из следующих: около аминокислотное положение 202, около аминокислотное положение 200, около аминокислоты 190, около аминокислотное положение 180, около аминокислотное положение 170, около аминокислотное положение 160, около аминокислотное положение 150, около аминокислотное положение 140, около аминокислотное положение 130, около аминокислотное положение 120, около аминокислотное положение 110, около аминокислотное положение 100, около аминокислотное положение 90, около аминокислотное положение 80, около аминокислотное положение 70, около аминокислотное положение 60, около аминокислотное положение 50, около аминокислотное положение 40 белка CLRN1 дикого типа (например, SEQ ID NO: 1, 3, 5 или 7).

В некоторых примерах, где количество различных векторов в композиции равно двум, N-концевая часть белка-предшественника CLRN1 может содержать часть, содержащую с аминокислотного положения 1 по аминокислотное положение 202, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 200, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 190, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 180, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 170, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 160, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 150, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 140, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 130, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 120, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 110, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 100, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 90, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 80, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 70, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 60, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 50, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 40, с аминокислотного положения 1 по около аминокислотное положение 30 белка CLRN1 дикого типа (например, SEQ ID NO: 1, 3, 5 или 7).

Используемый в данном документе термин "вектор" означает композицию, содержащую полинуклеотид, способный нести по меньшей мере один фрагмент экзогенной нуклеиновой кислоты, например плазмидный вектор, транспозон, космиду, искусственную хромосому (например, искусственную хромосому человека (HAC), искусственную хромосому дрожжей (YAC), искусственную бактериальную хромосому (BAC) или искусственную хромосому на основе P1 (PAC)), вирусный вектор (например, любые аденовирусные векторы (например, векторы рSV или рCMV) или любые ретровирусные векторы, как описано в данном документе), и любые векторы Gateway®. Вектор может, например, содержать достаточное количество цис-действующих элементов для экспрессии; другие элементы для экспрессии могут быть обеспечены клеткой млекопитающего-хозяина или в системе экспрессии *in vitro*. Термин "вектор" включает любой генетический элемент (например, плазмиду, транспозон, космиду, искусственную хромосому, вирусный вектор и т.д.), который способен реплицироваться, когда он связан с соответствующими регуляторными элементами. Таким образом, термин включает векторы клонирования и экспрессии, а также вирусные векторы (например, вектор на основе аденоассоциированного вируса (AAV), аденовирусный вектор, лентивирусный вектор или ретровирусный вектор).

Векторы включают все известные в данной области техники векторы, включая космиды, плазмиды (например, "голые" или содержащиеся в липосомах) и вирусы (например, лентивирусы, ретровирусы, аденовирусы и аденоассоциированные вирусы), которые содержат рекомбинантный полинуклеотид. Специалисты смогут выбрать подходящие векторы и клетки млекопитающих для получения любой из описанных в данном документе нуклеиновых кислот.

В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой плазмиду (т.е. молекулу кольцевой ДНК, которая может автономно реплицироваться внутри клетки). В некоторых вариантах осуществления вектор может представлять собой космиду (например, серии pWE и sCos (Wahl et al. (1987), Evans et al. (1989)).

В некоторых вариантах осуществления вектор(ы) представляет собой искусственную хромосому. Искусственная хромосома представляет собой хромосому, созданную с помощью генной инженерии, которую можно использовать в качестве вектора для переноса больших ДНК-вставок. В некоторых вариантах осуществления искусственная хромосома представляет собой искусственную хромосому человека (НАС) (см., например, Kourgrina et al., *Expert Opin. Drug Deliv.* 11(4):517-535, 2014; Basu et al., *Pediatr. Clin. North Am.* 53:843-853, 2006; Ren et al., *Stem. Cell Rev.* 2(1):43-50, 2006; Kazuki et al., *Mol. Ther.* 19(9):1591-1601, 2011; Kazuki et al., *Gen. Ther.* 18:384-393, 2011; и Katoh et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 321:280-290, 2004).

В некоторых вариантах осуществления вектор(ы) представляет собой искусственную хромосому дрожжей (YAC) (см., например, Murray et al., *Nature*, 305:189-193, 1983; Ikono et al. (1998), *Nat. Biotech.* 16:431-439, 1998). В некоторых вариантах осуществления вектор(ы) представляет собой бактериальную искусственную хромосому (BAC) (например, pBeloBAC11, pECBAC1 и pBAC108L). В некоторых вариантах осуществления вектор(ы) представляет собой искусственную хромосому на основе P1 (PAC). Примеры искусственных хромосом известны в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления вектор(ы) представляет собой вирусный вектор (например, аденоассоциированный вирус, аденовирус, лентивирус и ретровирус). В данном документе описаны неограничивающие примеры вирусных векторов. В некоторых вариантах осуществления вектор(ы) представляет собой вектор на основе аденоассоциированного вируса (AAV) (см., например, Asokan et al., *Mol. Ther.* 20:699-7080, 2012). Рекомбинантные векторы на основе AAV или "rAAV" обычно состоят, как минимум, из трансгена или его части и регуляторной последовательности и, необязательно, 5' и 3' инвертированных концевых повторов AAV (ITR). Такой рекомбинантный вектор на основе AAV упакован в капсид и доставлен в выбранную клетку-мишень (например, в волосковую клетку улитки).

Последовательности AAV вектора обычно содержат действующие в цис-положении 5'- и 3'-последовательности ITR (см., например, B.J. Carter, in "Handbook of Parvoviruses", ed., P. Tijsser, CRC Press, p. 155-168, 1990). Типичные последовательности ITR AAV имеют длину около 145 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 75% типичной последовательности ITR (например, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%) включены в вектор на основе AAV. Способность изменять эти последовательности ITR находится в пределах квалификации специалиста в данной области техники (см., например, тексты, такие как Sambrook et al., "Molecular Cloning. A Laboratory Manual", 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1989 и K. Fisher et al., *J. Virol.* 70:520-532, 1996). В некоторых вариантах осуществления любая из описанных в данном документе кодирующих последовательностей фланкирована 5' и 3' последовательностями ITR AAV в векторах на основе AAV. Последовательности ITR AAV могут быть получены из любого известного AAV, включая идентифицированные в данное время типы AAV.

Векторы на основе AAV, описанные в данном документе, могут содержать любой из регуляторных элементов, описанных в данном документе (например, один или более из промотора, сигнальной последовательности полиаденилирования (поли(A)) и IRES).

В некоторых вариантах осуществления вектор AAV выбран из группы, состоящей из вектора AAV1, вектора AAV2, вектора AAV3, вектора AAV4, вектора AAV5, вектора AAV6, вектора AAV7, вектора AAV8, вектора AAV9, вектора AAV2.7m8, вектора AAV8BP2 и вектора AAV293. Дополнительные иллюстративные векторы на основе AAV, которые можно использовать в данном документе, известны в данной области техники. См., например, Kanaan et al., *Mol. Ther. Nucleic Acids*, 8:184-197, 2017; Li et al., *Mol. Ther.* 16(7):1252-1260; Adachi et al., *Nat. Commun.* 5:3075, 2014; Isgrig et al., *Nat. Commun.* 10(1):427, 2019; и Gao et al., *J. Virol.* 78(12):6381-6388.

В некоторых вариантах осуществления вектор на основе AAV, представленный в данном документе, содержит или состоит из последовательности, которая идентична по меньшей мере на 80% (например, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99 или 100% идентична) SEQ ID NO: 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60. В некоторых вариантах осуществления вектор(ы) представляет собой аденовирус (см., например, Dmitriev et al. (1998), *J. Virol.* 72:9706-9713; и Poulin et al., *J. Virol.* 8:10074-10086, 2010). В некоторых вариантах осуществления вектор(ы) представляет собой ретровирус (см., например, Maier et al. (2010), *Future Microbiol.*, 5:1507-23).

В некоторых вариантах осуществления вектор(ы) представляет собой лентивирус (см., например, Matrai et al. (2010), *Mol. Ther.* 18:477-490; Banasik et al. (2010), *Gene Ther.* 17:150-7; и Wanisch et al. (2009), *Mol. Ther.* 17:1316-32). Лентивирусный вектор относится к вектору, полученному по меньшей мере из части лентивирусного генома, включая, в особенности, самоинактивирующийся лентивирусный вектор, как описано у Milone et al., *Mol. Ther.* 17(8):1453-1464 (2009). Неограничивающие лентивирусные векто-

ры, которые могут использоваться в клинической практике, включают технологию доставки генов LENTIVECTOR® от Oxford BioMedica, систему LENTIMAX™ векторов от Lentigen и т.п. Другие типы лентивирусных векторов также доступны и известны специалисту в данной области техники.

Представленные в данном документе векторы могут быть разных размеров. Выбор вектора, который используется в любой из описанных в данном документе композиций, наборов и способов, может зависеть от размера вектора.

В некоторых вариантах осуществления вектор(ы) представляет собой плазмиду и может иметь общую длину до около 1 т.п.н., до около 2 т.п.н., до около 3 т.п.н., до около 4 т.п.н., до около 5 т.п.н., до около 6 т.п.н., до около 7 т.п.н., до около 8 т.п.н., до около 9 т.п.н., до около 10 т.п.н., до около 11 т.п.н., до около 12 т.п.н., до около 13 т.п.н., до около 14 т.п.н. или до около 15 т.п.н.

В некоторых вариантах осуществления вектор(ы) представляет собой плазмиду и может иметь общую длину в диапазоне от около 1 до около 2 т.п.н., от около 1 до около 3 т.п.н., от около 1 до примерно 4 т.п.н., примерно от 1 до около 5 т.п.н., от около 1 до около 6 т.п.н., от около 1 до около 7 т.п.н., от около 1 до около 8 т.п.н., от около 1 до около 9 т.п.н., от около 1 до около 10 т.п.н., от около 1 до около 11 т.п.н., от около 1 до около 12 т.п.н., от около 1 до около 13 т.п.н., от около 1 до около 14 т.п.н. или от около 1 до около 15 т.п.н.

В некоторых вариантах осуществления вектор(ы) представляет собой транспозон (например, транспозон PiggyBac™) и может содержать более 200 т.п.н. В некоторых примерах вектор(ы) представляет собой транспозон, имеющий общую длину в диапазоне от около 1 до около 10 т.п.н., от около 1 до около 20 т.п.н., от около 1 до около 30 т.п.н., от около 1 до около 40 т.п.н., от около 1 до около 50 т.п.н., от около 1 до около 60 т.п.н., от около 1 до около 70 т.п.н., от около 1 до около 80 т.п.н., от около 1 до около 90 т.п.н., от около 10 до около 20 т.п.н., от около 10 до около 30 т.п.н., от около 10 до около 40 т.п.н., от около 10 до около 50 т.п.н., от около 10 до около 60 т.п.н., от около 10 до около 70 т.п.н., от около 10 до около 90 т.п.н., от около 10 до около 100 т.п.н., от около 20 до около 30 т.п.н., от около 20 до около 40 т.п.н., от около 20 до около 50 т.п.н., от около 20 до около 60 т.п.н., от около 20 до около 70 т.п.н., от около 20 до около 80 т.п.н., от около 20 до около 90 т.п.н., от около 20 до около 100 т.п.н., от около 30 до около 40 т.п.н., от около 30 до около 50 т.п.н., от около 30 до около 60 т.п.н., от около 30 до около 70 т.п.н., от около 30 до около 80 т.п.н., от около 30 до около 90 т.п.н., от около 30 до около 100 т.п.н., от около 40 до около 50 т.п.н., от около 40 до около 60 т.п.н., от около 40 до около 70 т.п.н., от около 40 до около 80 т.п.н., от около 40 до около 90 т.п.н., от около 40 до около 100 т.п.н., от около 50 до около 60 т.п.н., от около 50 до около 70 т.п.н., от около 50 до около 80 т.п.н., от около 50 до около 90 т.п.н., от около 50 до около 100 т.п.н., от около 60 до около 70 т.п.н., от около 60 до около 80 т.п.н., от около 60 до около 90 т.п.н., от около 60 до около 100 т.п.н., от около 70 до около 80 т.п.н., от около 70 до около 90 т.п.н., от около 70 до около 100 т.п.н., от около 80 до около 90 т.п.н., от около 80 до около 100 т.п.н., от около 90 до около 100 т.п.н., от около 1 до около 100 т.п.н., от около 100 до около 200 т.п.н., от около 100 до около 300 т.п.н., от около 100 до около 400 т.п.н. или от около 100 до около 500 т.п.н.

В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой космиду и может иметь общую длину до 55 т.п.н. В некоторых примерах вектор представляет собой космиду и имеет общее количество нуклеотидов от около 1 до около 10 т.п.н., от около 1 до около 20 т.п.н., от около 1 до около 30 т.п.н., от около 1 до около 40 т.п.н., от около 1 до около 50 т.п.н., от около 1 до около 55 т.п.н., от около 10 до около 20 т.п.н., от около 10 до около 30 т.п.н., от около 10 до около 40 т.п.н., от около 10 до около 50 т.п.н., от около 10 до около 55 т.п.н., от около 15 до около 55 т.п.н., от около 15 до около 40 т.п.н., от около 15 до около 30 т.п.н., от около 15 до около 20 т.п.н., от около 20 до около 55 т.п.н., от около 20 до около 50 т.п.н., от около 20 до около 40 т.п.н., от около 20 до около 30 т.п.н., от около 25 до около 55 т.п.н., от около 25 до около 50 т.п.н., от около 25 до около 40 т.п.н., от около 25 до около 30 т.п.н., от около 30 до около 55 т.п.н., от около 30 до около 50 т.п.н., от около 30 до около 40 т.п.н., от около 35 до около 55 т.п.н., от около 40 до около 55 т.п.н., от около 40 до около 50 т.п.н. или от около 45 до около 55 т.п.н.

В некоторых вариантах осуществления вектор(ы) представляет собой искусственную хромосому и может иметь общее количество нуклеотидов от около 100 до около 2000 т.п.н. В некоторых вариантах осуществления искусственная хромосома(ы) представляет собой искусственную хромосому человека (НАС) и может иметь общее количество нуклеотидов в диапазоне от около 1 до около 10 т.п.н., от 1 до около 20 т.п.н., от около 1 до около 30 т.п.н., от около 1 до около 40 т.п.н., от около 1 до около 50 т.п.н., от около 1 до около 60 т.п.н., от около 10 до около 20 т.п.н., от около 10 до около 30 т.п.н., от около 10 до около 40 т.п.н., от около 10 до около 50 т.п.н., от около 10 до около 60 т.п.н., от около 20 до около 30 т.п.н., от около 20 до около 40 т.п.н., от около 20 до около 50 т.п.н., от около 20 до около 60 т.п.н., от около 30 до около 40 т.п.н., от около 30 до около 50 т.п.н., от около 30 до около 60 т.п.н., от около 40 до около 50 т.п.н.,

от около 11500 до около 13500 нуклеотидов, от около 11500 до около 13000 нуклеотидов,
от около 11500 до около 12500 нуклеотидов, от около 11500 до около 12000 нуклеотидов,
от около 12000 до около 15000 нуклеотидов, от около 12000 до около 14500 нуклеотидов,
от около 12000 до около 14000 нуклеотидов, от около 12000 до около 13500 нуклеотидов,
от около 12000 до около 13000 нуклеотидов, от около 12000 до около 12500 нуклеотидов,
от около 12500 до около 15000 нуклеотидов, от около 12500 до около 14500 нуклеотидов,
от около 12500 до около 14000 нуклеотидов, от около 12500 до около 13500 нуклеотидов,
от около 12500 до около 13000 нуклеотидов, от около 13000 до около 15000 нуклеотидов,
от около 13000 до около 14500 нуклеотидов, от около 13000 до около 14000 нуклеотидов,
от около 13000 до около 13500 нуклеотидов, от около 13500 до около 15000 нуклеотидов,
от около 13500 до около 14500 нуклеотидов, от около 13500 до около 14000 нуклеотидов,
от около 14000 до около 15000 нуклеотидов, от около 14000 до около 14500 нуклеотидов или
от около 14500 до около 15000 нуклеотидов (включительно).

В данном документе представлены иллюстративные векторы, которые можно использовать в любых композициях и способах, описанных в данном документе, см., например, фиг. 1-24.

Для введения любого из векторов, описанных в данном документе, в клетку млекопитающего (например, внутреннюю волосковую клетку улитки, наружную волосковую клетку улитки, клетку сетчатки) можно использовать множество различных способов, известных в данной области техники. Неограничивающие примеры способов введения нуклеиновой кислоты в клетку млекопитающего включают липофекцию, трансфекцию (например, трансфекцию фосфатом кальция, трансфекцию с использованием высокоразветвленных органических соединений, трансфекцию с использованием катионных полимеров, трансфекцию на основе дендримера, оптическую трансфекцию, трансфекцию на основе частиц (например, трансфекцию наночастиц) или трансфекцию с использованием липосом (например, катионных липосом)), микроинъекцию, электропорацию, сжатие клеток, сонопорацию, слияние протопластов, импалефекцию, гидродинамическую доставку, генную пушку, магнитофекцию, вирусную трансфекцию и нуклеофекцию.

Квалифицированные практикующие специалисты поймут, что любой из описанных в данном документе векторов может быть введен в клетку млекопитающего, например, при помощи липофекции и может быть стабильно интегрирован в локус эндогенного гена (например, локус гена CLRN1). В некоторых вариантах осуществления векторы, представленные в данном документе, стабильно интегрируются в локус эндогенного дефектного гена CLRN1 и, таким образом, заменяют дефектный ген CLRN1 нуклеиновой кислотой, кодирующей функционирующий (например, дикого типа) белок CLRN1.

В данной области техники также известны различные методы молекулярной биологии, которые можно использовать для введения мутации(й) и/или делеции(й) в эндогенный ген. Неограничивающие примеры таких методов включают сайт-направленный мутагенез, CRISPR (например, индуцированные CRISPR/Cas9 нокин-мутации и индуцированные CRISPR/Cas9 нокаут-мутации) и TALEN. Эти способы можно использовать для коррекции последовательности дефектного эндогенного гена, присутствующего в хромосоме целевой клетки.

Любой из векторов, описанных в данном документе, может дополнительно содержать контрольную последовательность, например контрольную последовательность, выбранную из группы последовательности инициации транскрипции, последовательности терминации транскрипции, последовательности промотора, последовательности энхансера, последовательности сплайсинга РНК, полиаденилирования (полиА) и консенсусной последовательности Козак. Неограничивающие примеры этих контрольных последовательностей описаны в данном документе. В некоторых вариантах осуществления промотор может представлять собой нативный промотор, конститутивный промотор, индуцибельный промотор и/или тканеспецифичный промотор.

Промоторы.

Термин "промотор" означает последовательность ДНК, распознаваемую ферментами/белками в клетке млекопитающего, необходимую для инициации транскрипции конкретного гена (например, гена CLRN1). Промотор обычно относится, например, к нуклеотидной последовательности, с которой связывается РНК-полимераза и/или любой связанный с ней фактор и с которой иницируется транскрипция. Неограничивающие примеры промоторов описаны в данном документе. Дополнительные примеры промоторов известны в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления вектор, кодирующий N-концевую часть белка CLRN1 (например, белка CLRN1 человека), может содержать промотор и/или энхансер. Вектор, кодирующий N-концевую часть белка CLRN1, может содержать любой из промоторов и/или энхансеров, описанных в данном документе или известных в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления промотор представляет собой индуцибельный промотор, конститутивный промотор, промотор клеток млекопитающих, вирусный промотор, химерный промотор, сконструированный промотор, тканеспецифичный промотор или любой другой тип промотора, известный в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления промотор представляет собой промотор РНК-полимеразы II, такой как промотор РНК-полимеразы II млекопитающих. В некоторых

вариантах осуществления промотор представляет собой промотор РНК-полимеразы III, включая, но не ограничиваясь этим, промотор H1, промотор U6 человека, промотор U6 мыши или промотор U6 свиньи. Промотор, как правило, будет таким, который способен стимулировать транскрипцию во внутренней волосковой клетке. В некоторых примерах промотор является специфичным для улитки промотором или ориентированным на улитку промотором.

В данной области техники известно множество промоторов, которые можно использовать в данном документе. Неограничивающие примеры промоторов, которые можно использовать в данном документе, включают промоторы от EF1a человека, цитомегаловируса человека (CMV) (патент США № 5168062), убиквитина С человека (UBC), фосфоглицерат киназы I мыши, полиомы аденовируса, вируса обезьяны 40 (SV40), β -глобина, β -актина, α -фетопротеина, γ -глобина, β -интерферона, γ -глутамилтрансферазы, вируса опухоли молочной железы мыши (MMTV), вируса саркомы Рауса, инсулина крысы, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, металлотионеина II (MT II), амилазы, катепсина, мускаринового рецептора M1, ретровирусного LTR (например вируса Т-клеточного лейкоза человека HTLV), ITR AAV, интерлейкина-2, коллагеназы, полученного из тромбоцитов фактора роста, аденовируса 5 E2, стромелизина, гена MX мыши, белков, регулируемых глюкозой (GRP78 и GRP94), α -2-макроглобулина, виментина, гена ГКГС класса I, H-2k b, HSP70, пролиферина, фактора некроза опухоли, гена α тиреотропного гормона, легкой цепи иммуноглобулина, Т-клеточного рецептора, DQ α и DQ β HLA, рецептора интерлейкина-2, ГКГС класса II, HLA-DR α ГКГС класса II, мышечной креатинкиназы, преальбумина (транстиретиона), эластазы I, гена альбумина, c-fos, c-HA-ras, молекулы адгезии нервных клеток (NCAM), гистона H2B (TH2B), гормона роста крысы, сывороточного амилоида человека (SAA), тропнина I (TN I), мышечной дистрофии Дюшенна, вируса иммунодефицита человека и вируса лейкоза гиббонов (GALV). Дополнительные примеры промоторов известны в данной области техники, см., например, Lodish, Molecular Cell Biology, Freeman and Company, New York, 2007. В некоторых вариантах осуществления промотор представляет собой немедленно-ранний промотор CMV. В некоторых вариантах осуществления промотор представляет собой промотор CAG или промотор CAG/CBA. В некоторых вариантах осуществления промотор представляет собой промотор CBA, например промотор CBA, содержащий или состоящий из SEQ ID NO: 18.

Термин "конститутивный" промотор относится к нуклеотидной последовательности, которая, если она функционально связана с нуклеиновой кислотой, кодирующей белок (например, белок CLRN1), вызывает транскрипцию РНК из нуклеиновой кислоты в клетке млекопитающего при большинстве или во всех физиологических условиях.

Примеры конститутивных промоторов включают, без ограничения, промотор LTR ретровирусного вируса саркомы Рауса (RSV), промотор цитомегаловируса (CMV) (см., например, Boshart et al., Cell, 41:521-530, 1985), промотор SV40, промотор дигидрофолатредуктазы, промотор бета-актина, промотор фосфоглицеролкиназы (PGK) и промотор EF1-альфа (Invitrogen).

Индукцибельные промоторы позволяют осуществлять регуляцию экспрессии генов, и их можно регулировать с помощью экзогенно поставляемых соединений, факторов окружающей среды, таких как температура, или наличия специфического физиологического состояния, например острой фазы, конкретного состояния дифференцировки клетки или только в реплицирующихся клетках. Индукцибельные промоторы и индукцибельные системы доступны из множества коммерческих источников, включая, помимо прочего, компании Invitrogen, Clontech и Ariad. Дополнительные примеры индукцибельных промоторов известны в данной области техники.

Примеры индуцируемых промоторов, регулируемых экзогенно поставляемыми соединениями, включают индуцируемый цинком промотор овечьего металлотионина (MT), промотор дексаметазона (Dex) -индуцируемого вируса опухоли молочной железы мыши (MMTV), промоторную систему полимеразы T7 (WO 98/10088); промотор экдизона насекомых (No et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 93:3346-3351, 1996), тетрациклин-репрессируемую систему (Gossen et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 89:5547-5551, 1992), тетрациклин-индуцируемую систему (Gossen et al. Science, 268:1766-1769, 1995, см. также Harvey et al. Curr. Opin. Chem. Biol. 2:512-518, 1998), RU486-индуцируемую систему (Wang et al., Nat. Biotech. 15:239-243, 1997) и Wang et al., Gene Ther. 4:432-441, 1997) и рапамицин-индуцируемую систему (Magari et al., J. Clin. Invest. 100:2865-2872, 1997).

Термин "тканеспецифичный" промотор относится к промотору, который активен только в определенных типах клеток и/или тканях (например, транскрипция определенного гена происходит только в клетках, экспрессирующих регуляторные белки транскрипции, которые связываются с тканеспецифичным промотором).

В некоторых вариантах осуществления регуляторные последовательности придают тканеспецифичные возможности экспрессии генов. В некоторых случаях тканеспецифичные регуляторные последовательности связывают тканеспецифичные транскрипционные факторы, которые индуцируют транскрипцию тканеспецифичным образом.

Типичные тканеспецифичные промоторы включают, без ограничения, печеночно-специфичный промотор тироксинсвязывающего глобулина (TBG), инсулиновый промотор, промотор глюкагона,

промотор соматостатина, промотор панкреатического полипептида (PPY), промотор синапсина-1 (Syn), промотор креатинкиназы (МСК), промотор десмина (DES) млекопитающего, промотор тяжелой цепи альфа-миозина (α -МНС) и промотор сердечного тропонина Т (сТпТ). Дополнительные типичные промоторы включают бета-актиновый промотор, основной промотор вируса гепатита В (Sandig et al., *Gene Ther.* 3:1002-1009, 1996), промотор альфа-фетопротеина (AFP) (Arbuthnot et al., *Hum. Gene Ther.* 7:1503-1514, 1996), промотор остеокальцина костей (Stein et al., *Mol. Biol. Rep.* 24:185-196, 1997); промотор сиалопротеина костей (Chen et al., *J. Bone Miner. Res.* 11:654-664, 1996), промотор CD2 (Hansal et al., *J. Immunol.* 161:1063-1068, 1998); промотор тяжелой цепи иммуноглобулина; промотор альфа-цепи рецептора Т-клеток, нейрональный промотор, такой как промотор нейрон-специфичной енолазы (NSE) (Andersen et al., *Cell. Mol. Neurobiol.* 13:503-515, 1993), промотор гена легкой цепи нейрофиламента (Piccioli et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 88:5611-5615, 1991) и нейрон-специфичный промотор гена *vgf* (Piccioli et al., *Neuron*, 15:373-384, 1995).

В некоторых вариантах осуществления тканеспецифичный промотор представляет собой специфичный для улитки промотор. В некоторых вариантах осуществления тканеспецифичный промотор представляет собой промотор, специфичный для волосковых клеток улитки. Неограничивающие примеры специфичных для волосковых клеток улитки промоторов включают, промотор АТОН1, промотор POU4F3, промотор LHX3, промотор MYO7A, промотор MYO6, промотор α 9ACHR и промотор α 10ACHR. В некоторых вариантах осуществления промотор представляет собой специфичный для волосковых клеток улитки промотор, такой как промотор PRESTIN или промотор ONCOMOD. См., например, Zheng et al., *Nature*, 405:149-155, 2000; Tian et al., *Dev. Dyn.* 231:199-203, 2004 и Ryan et al., *Adv. Otorhinolaryngol.* 66:99-115, 2009.

Энхансеры.

В некоторых случаях вектор может содержать последовательность энхансера. Термин "энхансер" относится к нуклеотидной последовательности, которая может повышать уровень транскрипции нуклеиновой кислоты, кодирующей представляющей интерес белок (например, белок CLRN1). Последовательности энхансеров (50-1500 пар оснований в длину), как правило, повышают уровень транскрипции, обеспечивая дополнительные сайты связывания для белков, связанных с транскрипцией (например, факторов транскрипции). В некоторых вариантах осуществления последовательность энхансера находится в последовательности интрона. В отличие от последовательностей промоторов, последовательности энхансеров могут действовать на гораздо большем расстоянии от сайта начала транскрипции (например, по сравнению с промотором). Неограничивающие примеры энхансеров включают энхансер RSV, энхансер CMV и энхансер SV40. В некоторых вариантах осуществления последовательность энхансера CMV содержит SEQ ID NO: 17 или состоит из нее.

Поли(А)-сигнал.

В некоторых вариантах осуществления любой из представленных в данном документе векторов может содержать сигнальную последовательность полиаденилирования (поли(А)). Большинство зарождающихся эукариотических мРНК имеют поли(А)-хвост на своем 3'-конце, который добавляется во время сложного процесса, который включает расщепление первичного транскрипта и реакцию связанного полиаденилирования, вызванную сигнальной последовательностью поли(А) (см., например, Proudfoot et al., *Cell* 108:501-512, 2002). Поли(А)-хвост придает мРНК стабильность и транспортируемость (*Molecular Biology of the Cell*, Third Edition by B. Alberts et al., Garland Publishing, 1994). В некоторых вариантах осуществления сигнальную последовательность поли(А) расположена на 3' к последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей С-конец белка CLRN1.

Используемый в данном документе термин "полиаденилирование" относится к ковалентной связи полиаденилового фрагмента или его модифицированного варианта с молекулой матричной РНК. У эукариот большинство молекул матричной РНК (мРНК) являются полиаденилированными на 3'-конце. 3'-поли(А)-хвост представляет собой длинную последовательность адениновых нуклеотидов (например, 50, 60, 70, 100, 200, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 или 5000), добавленных к пре-мРНК посредством действия фермента полиаденилат-полимеразы. У высших эукариот поли(А)-хвост добавляется к транскриптам, которые содержат специфическую последовательность, сигнал полиаденилирования (или поли(А)). Поли(А)-хвост и связанный с ним белок помогают защитить мРНК от деградации экзонуклеазами. Полиаденилирование также является важным для терминации транскрипции, экспорта мРНК из ядра и трансляции. Полиаденилирование происходит в ядре непосредственно после транскрипции ДНК в РНК, однако может также происходить позже в цитоплазме. После окончания транскрипции цепь мРНК расщепляется действием комплекса эндонуклеазы, связанного с РНК-полимеразой. Участок расщепления, как правило, характеризуется присутствием последовательности оснований AAUAAA возле участка расщепления. После расщепления мРНК аденозиновые остатки добавляют к свободному 3'-концу на участке расщепления.

Используемый в данном документе термин "сигнальная последовательность поли(А)" или "сигнальная последовательность полиаденилирования" представляет собой последовательность, которая запускает эндонуклеазное расщепление мРНК и добавление ряда аденозинов к 3'-концу расщепленной

мРНК.

Существует несколько сигнальных последовательностей поли(А), которые можно использовать, в том числе полученные из бычьего гормона роста (bgh) (Woychik et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81(13):3944-3948, 1984; патент США № 5122458), β-глобина мыши, α-глобина мыши (Orkin et al., EMBO J. 4(2):453-456, 1985; Thein et al., Blood, 71(2):313-319, 1988), коллагена человека, вируса полиомы (Batt et al., Mol. Cell Biol. 15(9):4783-4790, 1995), гена тимидинкиназы вируса простого герпеса (HSV ТК), сигнала полиаденилирования гена тяжелой цепи IgG (US 2006/0040354), гормон роста человека (hGH) (Szymanski et al., Mol. Therapy, 15(7):1340-1347, 2007), группы, состоящей из сайта поли(А) SV40, такого как позднего и раннего сайта поли(А) SV40 (Schek et al., Mol. Cell Biol. 12(12):5386-5393, 1992).

Сигнальная последовательность поли(А) может представлять собой ААТААА. Последовательность ААТААА может быть замещена другими гексануклеотидными последовательностями, гомологичными ААТААА и способными сигнализировать полиаденилирование, включая АТТААА, АГТААА, САТААА, ТАТААА, ГАТААА, АСТААА, ААТАТА, ААГААА, ААТААТ, АААААА, ААТГАА, ААТСАА, ААСААА, ААТСАА, ААТААС, ААТАГА, ААТТАА или ААТААГ (см., например, WO 06/12414).

В некоторых вариантах осуществления сигнальная последовательность поли(А) может быть синтетическим сайтом полиаденилирования (см., например, вектор экспрессии рС1-neo Promega, который основан на Levitt et al., Genes Dev. 3(7):1019-1025, 1989). В некоторых вариантах осуществления сигнальная последовательность поли(А) представляет собой сигнал полиаденилирования гормона роста крупного рогатого скота:

```
(CTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGAC
CCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCA
TTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGG
GGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGG (SEQ ID NO: 20)).
```

В некоторых вариантах осуществления сигнальная последовательность поли(А) представляет собой сигнал полиаденилирования растворимого нейропилина-1 (sNRP) (AAATAAAATACGAAATG (SEQ ID NO: 21)) (см., например, WO 05/073384). Дополнительные примеры сигнальных последовательностей поли(А) известны в данной области техники.

Внутренние участки посадки рибосомы (IRES).

В некоторых вариантах осуществления вектор, кодирующий С-концевую часть белка CLRN1, может содержать полинуклеотидный внутренний участок посадки рибосомы (IRES). Последовательность IRES используется для получения более одного полипептида из одного транскрипта гена. IRES образует формирует сложную вторичную структуру, которая позволяет инициировать трансляцию из любого положения с мРНК, расположенной непосредственно ниже по ходу трансляции от того места, где находится IRES (см., например, Pelletier and Sonenberg, Mol. Cell Biol. 8(3):1103-1112, 1988).

Специалистам в данной области техники известно несколько последовательностей IRES, включая последовательности, например, из вируса ящура (FMDV), вируса энцефаломиокардита (EMCV), риновируса человека (HRV), вируса паралича свержка, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса гепатита А (HAV), вируса гепатита С (HCV) и полиовируса (PV). См., например, Alberts, Molecular Biology of the Cell, Garland Science, 2002 и Hellen et al., Genes Dev. 15(13):1593-612, 2001.

В некоторых вариантах осуществления последовательность IRES, которая включена в вектор, кодирующий С-концевую часть белка CLRN1, представляет собой последовательность 2А вируса ящура (FMDV). Последовательность вируса ящура 2А представляет собой небольшой пептид (приблизительно 18 аминокислот в длину), который, как было показано, опосредует расщепление полипротеинов (Ryan, M.D. et al., EMBO, 4:928-933, 1994; Mattion et al., J. Virology, 70:8124-8127, 1996; Furler et al., Gene Therapy, 8:864-873, 2001; и Halpin et al., Plant Journal, 4:453-459, 1999). Активность расщепления последовательности 2А ранее была продемонстрирована в искусственных системах, включая плазмиды и векторы для генной терапии (AAV и ретровирусы) (Ryan et al., EMBO, 4:928-933, 1994; Mattion et al., J. Virology, 70:8124-8127, 1996; Furler et al., Gene Therapy 8:864-873, 2001; и Halpin et al., Plant Journal, 4:453-459, 1999; de Felipe et al., Gene Therapy, 6:198-208, 1999; de Felipe et al., Human Gene Therapy, 11:1921-1931, 2000; и Klump et al., Gene Therapy, 8:811-817, 2001).

Репортерные последовательности.

Любой из предложенных в данном документе векторов может необязательно содержать последовательность, кодирующую репортерный белок ("репортерную последовательность"). Неограничивающие примеры репортерных последовательностей включают последовательности ДНК, кодирующие бета-лактамазу, бета-галактозидазу (LacZ), щелочную фосфатазу, тимидинкиназу, зеленый флуоресцентный белок (GFP), красный флуоресцентный белок, флуоресцентный белок mCherry, желтый флуоресцентный белок, хлорамфениколацетилтрансферазу (CAT) и люциферазу. Дополнительные примеры репортерных последовательностей известны в данной области техники. При связывании с регуляторными элементами, которые управляют их экспрессией, репортерная последовательность может обеспечивать сигналы, обнаруживаемые обычными способами, включая ферментативный, рентгенографический, колориметрический, флуоресцентный или другие спектрографические исследования; анализы сортировки флуоресцент-

но активируемых клеток (FACS); иммунологические анализы (например, иммуноферментный анализ (ИФА), радиоиммуноанализ (RIA) и иммуногистохимию).

В некоторых вариантах осуществления репортерная последовательность представляет собой tGFP (SEQ ID NO: 19). В некоторых вариантах осуществления репортерная последовательность представляет собой ген LacZ, и присутствие вектора, несущего ген LacZ, в клетке млекопитающего (например, волосяной клетке улитки, клетке глаза, такой как клетка сетчатки) определяется с помощью анализов на активность бета-галактозидазы. Когда репортер представляет собой флуоресцентный белок (например, зеленый флуоресцентный белок) или люциферазу, присутствие вектора, несущего флуоресцентный белок или люциферазу, в клетке млекопитающего (например, волосяной клетки улитки, клетке глаза, такая как клетка сетчатки) может быть измерено флуоресцентными методами (например, флуоресцентной микроскопией или FACS) или продуцирование света в люминометре (например, спектрофотометре или приборе для визуализации IVIS). В некоторых вариантах осуществления репортерную последовательность можно использовать для проверки способности к нацеливанию на тканевую специфичность и регуляторную активность тканеспецифичного промотора любого из векторов, описанных в данном документе.

Фланкирующие области, нетранслируемые области (UTR).

В некоторых вариантах осуществления любой из описанных в данном документе векторов (например, любой по меньшей мере из двух разных векторов) может содержать нетранслируемую область, например 5'-UTR или 3'-UTR.

Нетранслируемые области (UTR) гена транскрибируются, но не транслируются. 5'-UTR начинается с места начала транскрипции и продолжается до стартового кодона, но не включает стартовый кодон. 3'-UTR начинается сразу же после стоп-кодона и продолжается до сигнала завершения транскрипции. Появляется все больше данных о регуляторных ролях, которые играют UTR с точки зрения стабильности молекулы нуклеиновой кислоты и трансляции. Регуляторные свойства UTR могут быть включены в любой из векторов, композиций, наборов или способов, как описано в данном документе, для усиления экспрессии белка CLRN1.

Естественная 5'-UTR содержит последовательность, которая играет роль в инициации трансляции. Они содержат сигнатуры, такие как последовательности Козак, которые, как известно, участвуют в процессе, с помощью которого рибосома иницирует трансляцию многих генов. Последовательности Козак имеют консенсусную последовательность CCR (A/G) CCAUGG, где R представляет собой пурин (A или G) на три основания выше по ходу транскрипции от стартового кодона (AUG), а за стартовым кодоном следует еще один "G". Также известно, что 5'-UTR образуют вторичные структуры, которые участвуют в связывании фактора элонгации.

В некоторых вариантах осуществления 5'-UTR включен в любой из векторов, описанных в данном документе. Неограничивающие примеры 5'-UTR, в том числе из следующих генов: альбумин, сывороточный амилоид А, аполипопротеин А/В/Е, трансферрин, альфа-фетопротеин, эритропоэтин и фактор VIII можно использовать для усиления экспрессии молекулы нуклеиновой кислоты, такой как мРНК.

В некоторых вариантах осуществления 5'-UTR от мРНК, которая транскрибируется клеткой в улитке или сетчатке, может быть включена в любой из описанных в данном документе векторов, композиций, наборов и способов.

3'-UTR, как известно, содержат участки аденозинов и уридинов (в форме РНК) или тимидинов (в форме ДНК). Эти богатые AU сигнатуры особенно распространены в генах с высоким уровнем оборота. На основе их особенностей последовательности и функциональных свойств, богатые AU элементы (ARE) можно разделить на три класса (Chen et al., Mol. Cell. Biol. 15:5777-5788, 1995; Chen et al., Mol. Cell Biol. 15:2010-2018, 1995): ARE класса I содержат несколько рассеянных копий мотива AUUUA в областях, богатых U. Например, мРНК с-Мус и MyoD содержат ARE класса I. ARE класса II имеют два или более перекрывающихся нонамера UUAUUUA (U/A) (U/A). мРНК ГМ-КСФ и ФНО-альфа являются примерами, которые содержат ARE класса II. ARE класса III менее четко определены. Эти богатые U области не содержат мотив AUUUA. Два хорошо изученных примера этого класса представляют собой мРНК с-Jun и миогенина.

Известно, что большинство белков, связывающихся с ARE, дестабилизируют матрицу, тогда как было зарегистрировано, что члены семейства ELAV, особенно HuR, повышают стабильность мРНК. HuR связывается с ARE всех трех классов. Интеграция сайтов специфического связывания HuR в 3'-UTR молекул нуклеиновой кислоты приведет к связыванию HuR и, таким образом, к стабилизации матрицы *in vivo*.

Иллюстративная человеческая 5'-UTR дикого типа представляет собой или содержит последовательность SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13. Иллюстративная человеческая 5'-UTR дикого типа представляет собой или содержит последовательность SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15.

В некоторых вариантах осуществления любой из композиций, описанных в данном документе, 5'-нетранслируемая область (UTR), 3'-UTR или обе включены в вектор (например, любой из векторов, описанных в данном документе). Например, любая из 5'-UTR, описанных в данном документе, может быть функционально связана со стартовым кодоном в любой из описанных в данном документе коди-

В некоторых вариантах осуществления любого из векторов, описанных в данном документе, вектор содержит химерную интронную последовательность (SEQ ID NO: 16).

Клетки млекопитающих.

В данном документе также представлена клетка (например, клетка млекопитающего), которая содержит любую из нуклеиновых кислот, векторов (например, по меньшей мере двух разных векторов, описанных в данном документе) или композиций, описанных в данном документе. Квалифицированные практики поймут, что описанные в данном документе нуклеиновые кислоты и векторы могут быть введены в любую клетку млекопитающего. В данном документе описаны неограничивающие примеры векторов и способов введения векторов в клетки млекопитающих.

В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку человека, клетку мыши, клетку свиньи, клетку кролика, клетку собаки, клетку кошки, клетку крысы или клетку отличного от человека примата. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой специализированную клетку улитки. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой волосковую клетку улитки, такую как внутренняя волосковая клетка улитки или наружная волосковая клетка улитки. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку глаза (например, клетку сетчатки, ганглиозную клетку сетчатки, амакриновую клетку, горизонтальную клетку, биполярную клетку, фоторецепторную клетку).

В некоторых вариантах осуществления клетка млекопитающего находится в условиях *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления клетка млекопитающего присутствует у млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления клетка млекопитающего представляет собой аутологичную клетку, полученную от субъекта и культивированную *ex vivo*.

Способы.

В данном документе также предложены способы, которые включают введение в улитку млекопитающего (например, человека) терапевтически эффективного количества любой из описанных в данном документе композиций.

В данном документе также представлены способы увеличения экспрессии полноразмерного белка CLRN1 в клетке млекопитающего, которые включают введение любой из описанных в данном документе композиций в клетку млекопитающего.

В данном документе также предложены способы увеличения экспрессии полноразмерного белка CLRN1 во внутренней волосковой клетке, наружной волосковой клетке или в обеих клетках в улитке млекопитающего (например, человека), которые включают введение в улитку млекопитающего терапевтически эффективного количества любой из описанных в документе композиций.

В данном документе также представлены способы увеличения экспрессии полноразмерного белка CLRN1 в глазу млекопитающего (например, человека), которые включают внутриглазное введение в глаз млекопитающего терапевтически эффективного количества любой из описанных в данном документе композиций.

В данном документе также представлены способы лечения потери слуха у субъекта, у которого идентифицирован дефектный ген CLRN1, которые включают введение терапевтически эффективного количества любой из описанных в данном документе композиций в улитку субъекта.

В данном документе также представлены способы лечения потери зрения у субъекта, у которого идентифицирован дефектный ген CLRN1, которые включают введение терапевтически эффективного количества любой из описанных в данном документе композиций в глаз субъекта.

В некоторых вариантах осуществления любого из этих способов млекопитающее было ранее идентифицировано как имеющее дефектный ген CLRN1 (например, ген CLRN1, имеющий мутацию, которая приводит к снижению экспрессии и/или активности белка CLRN1, кодируемого геном). Некоторые варианты осуществления любого из этих способов дополнительно включают до стадии внесения или введения определение того, что субъект имеет дефектный ген CLRN1. Некоторые варианты осуществления любого из этих способов могут дополнительно включать обнаружение мутации в гене CLRN1 у субъекта. Некоторые варианты осуществления любого из способов могут дополнительно включать идентификацию или диагностирование у субъекта потери слуха и/или зрения.

В некоторых вариантах осуществления любого из этих способов две или более дозы любой из описанных в данном документе композиций вносят или вводят в улитку млекопитающего или субъекта. Некоторые варианты осуществления любого из этих способов могут включать введение или внесение первой дозы композиции в улитку млекопитающего или субъекта, оценку зрительной функции млекопитающего или субъекта после введения или введения первой дозы и введение дополнительной дозы композиции в улитку млекопитающего или субъекта, у которого обнаружено отсутствие функции слуха в пределах нормального диапазона (например, определенную с использованием любого слухового теста, известного в данной области техники).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, композиция может быть составлена для интракохлеарного введения. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, описанные в данном документе композиции можно вводить посредством интракохлеарного введения или местного введения. В некоторых вариантах осуще-

ствления любого из способов, описанных в данном документе, композиции вводят с использованием медицинского устройства (например, любого из типичных медицинских устройств, описанных в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления интраокулярное введение может быть выполнено с использованием любого из способов, описанных в данном документе или известных в данной области техники. Например композиция может быть введена или внесена в улитку с использованием следующей хирургической техники: сначала с использованием визуализации с помощью жесткого эндоскопа 2,5 мм с углом обзора 0°, внешний слуховой канал очищается и круглый нож используется для четкого очертания барабанной перепонки диаметром около 5 мм. Барабанную перепонку поднимают, и осуществляют введение в среднее ухо сзади. Нервы барабанной перепонки идентифицируют и разделяют, а для удаления скутальной кости используют кюретку, обнажая мембрану круглого окна. Для улучшения апикального распределения введенной или внесенной композиции может быть использован хирургический лазер для небольшой 2-мм фенестрации в овальном окне, чтобы обеспечить смещение перилимфы во время инфузии мембраны через круглое окно композиции. Затем загружают микроинфузионное устройство и доставляют в операционное поле. Устройство направляют к круглому окну, и наконечник помещают внутри костного круглого окна, чтобы обеспечить проникновение микроигл(ы) в мембрану. Задействуют ножную педаль для обеспечения измеримой, устойчивой инфузии композиции. Затем устройство извлекают, а круглое окно и стремечко заклеивают гелем-пенной.

В некоторых вариантах осуществления любого из этих способов две или более дозы любой из описанных в данном документе композиций вносят или вводят в глаз млекопитающего или субъекта. Некоторые варианты осуществления любого из этих способов могут включать введение или внесение первой дозы композиции в глаз (например, внутриглазное пространство) млекопитающего или субъекта, оценку слуховой функции млекопитающего или субъекта после введения или внесения первой дозы и введение дополнительной дозы композиции в глаз млекопитающего или субъекта, у которого обнаружено отсутствие функции зрения в пределах нормального диапазона (например, определенную с использованием любого зрительного теста, известного в данной области техники).

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, композиция может быть составлена для интраокулярного введения. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, описанные в данном документе композиции можно вводить посредством интраокулярного введения или местного введения.

В некоторых вариантах осуществления интраокулярное введение можно проводить с использованием любого из способов, описанных в данном документе или известных в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в данном документе способов субъект или млекопитающее представляет собой грызуна, отличного от человека примата, или человека. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, субъект или млекопитающее представляет собой взрослого, подростка, молодого человека, ребенка, малыша, младенца или новорожденного. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, субъект или млекопитающее имеет возраст 1-5, 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 1-110, 2-5, 2-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-110, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-110, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 60-80, 60-90, 60-100, 70-90, 70-100, 70-110, 80-100, 80-110 или 90-110 лет. В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в данном документе способов возраст субъекта или млекопитающего составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, субъект или млекопитающее имеет или имеет риск развития потери слуха и/или потери зрения (например, синдром Ушера типа III, пигментный ретинит). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, субъект или млекопитающее ранее были идентифицированы как имеющие мутацию в гене CLRN1. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, субъект или млекопитающее имеют любую из мутаций в гене CLRN1, которые описаны в данном документе или известны в данной области техники как связанные с потерей слуха и/или потерей зрения.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в данном документе способов субъект или млекопитающее были идентифицированы как носители мутации в гене CLRN1 (например, посредством генетического тестирования). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, субъект или человек был идентифицирован как имеющий мутацию в гене CLRN1, и у него была диагностирована потеря слуха и/или потеря зрения (например, синдром Ушера типа III, пигментный ретинит). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, субъект или человек был идентифицирован как имеющий потерю слуха и/или потерю зрения (например, синдром Ушера типа III, пигментный ретинит).

В некоторых вариантах осуществления успешное лечение потери слуха (например, синдрома Ушера типа III) может быть определено у субъекта с использованием любого из традиционных функцио-

нальных тестов слуха, известных в данной области техники. Неограничивающими примерами функциональных тестов слуха являются различные типы аудиометрических тестов (например, тестирование чистого тона, тестирование речи, тестирование среднего уха, слуховой ответ ствола мозга и отоакустическая эмиссия).

В некоторых вариантах осуществления успешное лечение потери зрения может быть определено у субъекта с помощью любого из обычных функциональных зрительных тестов, известных в данной области. Неограничивающими примерами функциональных тестов сетчатки и зрения являются проверка остроты зрения, проверка внутриглазного давления (ВГД) и электроретинограмма (ЭРГ).

В данном документе также предложены способы увеличения экспрессии активного CLRN1 (например, полноразмерного CLRN1) в клетке млекопитающего, которые включают введение любой из описанных в данном документе композиций в клетку млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления этих способов клетка млекопитающего представляет собой волосковую клетку улитки (например, внутреннюю волосковую клетку, наружную волосковую клетку) или клетку глаза (например, клетку сетчатки). В некоторых вариантах осуществления этих способов клетка млекопитающего представляет собой клетку человека (например, волосковую клетку улитки человека). В некоторых вариантах осуществления этих способов клетка млекопитающего находится в условиях *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления этих способов клетка млекопитающего находится у млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления этих способов клетка млекопитающего первоначально получена от млекопитающего и культивируется *ex vivo*. В некоторых вариантах осуществления ранее было определено, что клетка млекопитающего имеет дефектный ген CLRN1.

Способы введения любой из описанных в данном документе композиций в клетку млекопитающего известны в данной области техники (например, посредством липофекции или использования вирусного вектора, например любого из вирусных векторов, описанных в данном документе).

Увеличение экспрессии активного белка CLRN1 (например, полноразмерного белка CLRN1), как описано в данном документе, составляет, например, по сравнению с контролем или уровнем экспрессии активного белка CLRN1 (например, полноразмерного белка CLRN1) перед введением вектора(ов).

Способы определения экспрессии и/или активности CLRN1 известны в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии белка CLRN1 можно определять непосредственно (например, путем обнаружения белка CLRN1 или путем обнаружения мРНК CLRN1). Неограничивающие примеры способов, которые можно использовать для непосредственного обнаружения экспрессии и/или активности CLRN1, включают ПНР в реальном времени, вестерн-блоттинг, иммунопреципитацию, иммуногистохимию или иммунофлуоресценцию. В некоторых вариантах осуществления экспрессия белка CLRN1 может быть обнаружена косвенно (например, с помощью функциональных слуховых тестов, функциональных тестов сетчатки и зрения).

Фармацевтические композиции и наборы.

В некоторых вариантах осуществления любая из композиций, описанных в данном документе, может дополнительно включать один или более агентов, которые способствуют проникновению нуклеиновой кислоты или любого из векторов, описанных в данном документе, в клетку млекопитающего (например, липосому или катионный липид).

В некоторых вариантах осуществления любой из векторов, описанных в данном документе, может быть составлен с использованием природных и/или синтетических полимеров. Неограничивающие примеры полимеров, которые могут быть включены в любую из композиций, описанных в данном документе, могут включать, без ограничения, DYNAMIC POLYCONJUGATE® (Arrowhead Research Corp., Пасадена, штат Калифорния), составы из Minis Bio (Мэдисон, штат Висконсин) и Roche Madison (Мэдисон, штат Висконсин), полимерные составы PhaseRX, такие как, без ограничений, SMARTT POLYMER TECHNOLOGY® (PhaseRX, Сиэтл, штат Вашингтон), DMRI/DOPE, полксамер, адьювант VAXFECTIN® из Vical (Сан-Диего, штат Калифорния), хитозан, циклодекстрин из Calando Pharmaceuticals (Пасадена, штат Калифорния), дендримеры и полимеры молочно-гликолевой кислоты (PLGA), полимеры RONDEL (РНК/олигонуклеотидная доставка наночастиц) (Arrowhead Research Corporation, Пасадена, штат Калифорния) и pH-чувствительные сополимерные полимеры, такие как, без ограничения, полимеры, произведенные PhaseRX (Сиэтл, штат Вашингтон). Многие из этих полимеров продемонстрировали эффективность в доставке олигонуклеотидов *in vivo* в клетку млекопитающего (см., например, deFougerolles, Human Gene Ther. 19:125-132, 2008; Rozema et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 104:12982-12887, 2007; Rozema et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 104:12982-12887, 2007; Hu-Lieskovan et al., Cancer Res. 65:8984-8982, 2005; Heidel et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 104:5715-5721, 2007).

Любая из композиций, описанных в данном документе, может быть, например, фармацевтической композицией. Фармацевтическая композиция может содержать любую из композиций, описанных в данном документе, и один или более фармацевтически или физиологически приемлемых носителей, разбавителей или наполнителей. Такие композиции могут содержать один или более буферов, таких как физиологический раствор с нейтральным буфером, физиологический раствор с фосфатным буфером и т.п.; один или более углеводов, таких как глюкоза, манноза, сахароза и декстран; маннит; один или более бел-

ков, полипептидов или аминокислот, таких как глицин; один или более антиоксидантов; один или более хелатирующих агентов, таких как ЭДТА или глутатион; и/или один или более консервантов.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель (например, забуференный фосфатом физиологический раствор, солевой раствор или бактериостатическую воду). После приготовления растворы будут вводить способом, совместимым с дозированной композицией, и в таком количестве, которое является терапевтически эффективным. Составы легко вводятся в виде различных лекарственных форм, таких как растворы для инъекций, гели для инъекций, капсулы для высвобождения лекарственного средства и т.п.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает растворители, дисперсионные среды, покрывающие вещества, антибактериальные агенты, противогрибные агенты и тому подобное, которые совместимы с фармацевтическим введением. Дополнительные активные соединения также могут быть включены в любой из составов, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления разовая доза любой из композиций, описанных в данном документе, может содержать общее суммарное количество по меньшей мере двух различных векторов, равное по меньшей мере 1 нг, по меньшей мере 2 нг, по меньшей мере 4 нг, около 6 нг, около 8 нг, по меньшей мере 10 нг, по меньшей мере 20 нг, по меньшей мере 30 нг, по меньшей мере 40 нг, по меньшей мере 50 нг, по меньшей мере 60 нг, по меньшей мере 70 нг, по меньшей мере 80 нг, по меньшей мере 90 нг, по меньшей мере 100 нг, по меньшей мере 200 нг, по меньшей мере 300 нг, по меньшей мере 400 нг, по меньшей мере 500 нг, по меньшей мере 1 мкг, по меньшей мере 2 мкг, по меньшей мере 4 мкг, по меньшей мере 6 мкг, по меньшей мере 8 мкг, по меньшей мере 10 мкг, по меньшей мере 12 мкг, по меньшей мере 14 мкг, по меньшей мере 16 мкг, по меньшей мере 18 мкг, по меньшей мере 20 мкг, по меньшей мере 22 мкг, по меньшей мере 24 мкг, по меньшей мере 26 мкг, по меньшей мере 28 мкг, по меньшей мере 30 мкг по меньшей мере 32 мкг, по меньшей мере 34 мкг, по меньшей мере 36 мкг, по меньшей мере 38 мкг, по меньшей мере 40 мкг, по меньшей мере 42 мкг, по меньшей мере 44 мкг, по меньшей мере 46 мкг, по меньшей мере 48 мкг, по меньшей мере 50 мкг, по меньшей мере 52 мкг, по меньшей мере 54 мкг, по меньшей мере 56 мкг, по меньшей мере 58 мкг, по меньшей мере 60 мкг, по меньшей мере 62 мкг, по меньшей мере 64 мкг, по меньшей мере 66 мкг, по меньшей мере 68 мкг, по меньшей мере 70 мкг, по меньшей мере 72 мкг, по меньшей мере 74 мкг, по меньшей мере 76 мкг, по меньшей мере 78 мкг, по меньшей мере 80 мкг, по меньшей мере 82 мкг, по меньшей мере 84 мкг, по меньшей мере 86 мкг, по меньшей мере 88 мкг, по меньшей мере 90 мкг, по меньшей мере 92 мкг, по меньшей мере 94 мкг, по меньшей мере 96 мкг, по меньшей мере 98 мкг, по меньшей мере 100 мкг, по меньшей мере 102 мкг, по меньшей мере 104 мкг, по меньшей мере 106 мкг, по меньшей мере 108 мкг, по меньшей мере 110 мкг, по меньшей мере 112 мкг, по меньшей мере 114 мкг, по меньшей мере 116 мкг, по меньшей мере 118 мкг, по меньшей мере 120 мкг, по меньшей мере 122 мкг, по меньшей мере 124 мкг, по меньшей мере 126 мкг, по меньшей мере 128 мкг, по меньшей мере 130 мкг по меньшей мере 132 мкг, по меньшей мере 134 мкг, по меньшей мере 136 мкг, по меньшей мере 138 мкг, по меньшей мере 140 мкг, по меньшей мере 142 мкг, по меньшей мере 144 мкг, по меньшей мере 146 мкг, по меньшей мере 148 мкг, по меньшей мере 150 мкг, по меньшей мере 152 мкг, по меньшей мере 154 мкг, по меньшей мере 156 мкг, по меньшей мере 158 мкг, по меньшей мере 160 мкг, по меньшей мере 162 мкг, по меньшей мере 164 мкг, по меньшей мере 166 мкг, по меньшей мере 168 мкг, по меньшей мере 170 мкг, по меньшей мере 172 мкг, по меньшей мере 174 мкг, по меньшей мере 176 мкг, по меньшей мере 178 мкг, по меньшей мере 180 мкг, по меньшей мере 182 мкг, по меньшей мере 184 мкг, по меньшей мере 186 мкг, по меньшей мере 188 мкг, по меньшей мере 190 мкг, по меньшей мере 192 мкг, по меньшей мере 194 мкг, по меньшей мере 196 мкг, по меньшей мере 198 мкг или по меньшей мере 200 мкг, например, в буферном растворе.

Композиции, предложенные в данном документе, могут быть, например, составлены так, чтобы быть совместимыми с предполагаемым путем введения. Неограничивающим примером предполагаемого пути введения является местное введение (например, внутрикохлеарное введение).

В некоторых вариантах осуществления терапевтические композиции содержат липидную наночастицу. В некоторых вариантах осуществления терапевтические композиции содержат полимерную наночастицу. В некоторых вариантах осуществления терапевтические композиции составлены так, чтобы содержать мини-кольцевую ДНК. В некоторых вариантах осуществления терапевтические композиции составлены так, чтобы содержать ДНК CELiD. В некоторых вариантах осуществления терапевтические композиции составлены так, чтобы они содержали синтетический раствор перилимфы. Иллюстративные синтетические растворы перелимфы включают 20-200 мМ NaCl; 1-5 мМ KCl; 0,1-10 мМ CaCl₂; 1-10 мМ глюкозы; 2-50 мМ HEPES, имеющие pH от около 6 до около 9.

Также предложены наборы, содержащие любую из композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления набор может содержать твердую композицию (например, лиофили-

зированной композицию, содержащую по меньшей мере два различных вектора, описанных в данном документе) и жидкость для сольюбилизации лиофилизированной композиции. В некоторых вариантах осуществления набор может содержать предварительно заполненный шприц, содержащий любую из композиций, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит флакон, содержащий любую из композиций, описанных в данном документе (например, приготовленных в виде водной композиции, например, водной фармацевтической композиции).

В некоторых вариантах осуществления наборы могут содержать инструкции для выполнения любого из способов, описанных в данном документе.

Устройства и хирургические способы.

В данном документе представлены терапевтические системы доставки для лечения потери слуха и/или потери зрения (например, синдрома Ушера типа III, пигментного ретинита). В одном аспекте терапевтические системы доставки содержат i) медицинское устройство, способное создавать один или множество разрезов на мембране круглого окна внутреннего уха человека, нуждающегося в этом, и ii) эффективную дозу композиции (например, любую из композиций, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления медицинское устройство содержит множество микроигл.

В данном документе также представлены хирургические способы лечения потери слуха (например, синдрома Ушера типа III). В некоторых вариантах осуществления способы включают следующие этапы: осуществление в улитке человека первого разреза в первой точке разреза и внутрикохлеарное введение терапевтически эффективного количества любой из представленных в данном документе композиций. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят субъекту в первом месте разреза. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят субъекту в первый разрез или через него.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, любую из композиций, описанных в данном документе, вводят субъекту в мембрану овального окна улитки или через нее. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, любую из композиций, описанных в данном документе, вводят субъекту в мембрану круглого окна улитки или через нее. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, композицию вводят с использованием медицинского устройства, способного создавать множество разрезов в мембране круглого окна. В некоторых вариантах осуществления медицинское устройство содержит множество микроигл. В некоторых вариантах осуществления медицинское устройство содержит множество микроигл, включающих, как правило, первый круговой аспект, где каждая микроигла имеет диаметр, по меньшей мере, около 10 мкм. В некоторых вариантах осуществления медицинское устройство содержит основание и/или резервуар, способный удерживать композицию. В некоторых вариантах осуществления медицинское устройство содержит множество полых микроигл, индивидуально содержащих просвет, через который возможно переносить композицию. В некоторых вариантах осуществления медицинское устройство содержит средство для создания, по меньшей мере, частичного вакуума.

В данном документе также представлены хирургические способы лечения потери зрения (например, пигментного ретинита). В некоторых вариантах осуществления способы включают следующие этапы: интраокулярное введение терапевтически эффективного количества любой из представленных в данном документе композиций.

Далее будет подробно описано изобретение со ссылкой на следующие экспериментальные примеры. Эти примеры предоставлены только в целях иллюстрации, и их не следует интерпретировать как ограничивающие, если не указано иное. Таким образом, изобретение не должно восприниматься как такое, которое ограничивается следующими примерами, оно должно восприниматься скорее как такое, которое охватывает любые и все варианты, которые станут очевидными в результате идей, представленных в данном документе.

Без дополнительного описания, полагают, что с использованием предшествующего описания и следующих ниже иллюстративных примеров специалист в данной области техники может получать и использовать соединения согласно данному изобретению и осуществлять на практике заявленные способы. Следующие демонстрационные примеры конкретно указывают различные аспекты данного изобретения, и их не следует интерпретировать как ограничивающие каким-либо образом остальную часть описания.

Примеры

Пример 1. Конструирование вирусных векторов.

Рекомбинантный AAV получают путем трансфекции безаденовирусным способом, используемым Xiao et al. *J. Virol.* 73(5):3994-4003, 1999. цис-Плазмиды с ITR AAV, транс-плазмиду с генами Rep и Cap AAV и вспомогательную плазмиду с незаменимым участком из генома аденовируса совместно трансфицируют в клетки 293 в соотношении 1:1:2. Используемые в данном документе векторы на основе AAV экспрессируют CLRN1 человека или CLRN1 мыши в рамках нескольких стратегий с двойными векторами с использованием описанных ниже конструкций. Каждый из серотипов AAV 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, rh8, rh10, rh39, rh43 и Apc80 готовят для инкапсуляции трех наборов конструкций CLRN1 для тестирования (i) стратегии конкатемеризации-сплайсинга, (ii) стратегии гибридной интронно-гомологичной рекомби-

нации-сплайсинга и (iii) стратегии экзонной гомологичной рекомбинации, как обобщено Pryadkina et al., *Meth. Clin. Devel.* 2:15009, 2015.

Пример 2. Создание и очистка вирусных частиц.

Рекомбинантный AAV-1 получают с использованием протокола тройной трансфекции и очищают двумя последовательными градиентами плотности хлорида цезия (CsCl), как описано Pryadkina et al., *Mol. Ther.* 2:15009, 2015. В конце второго центрифугирования 11 фракций по 500 мкл извлекают из пробирки с градиентом плотности CsCl и очищают диализом в 1× PBS. Фракции анализируют с помощью дот-блоттинга, чтобы определить те, которые содержат геномы гAAV. Количество вирусных геномов (вг) каждого препарата определяют методом количественного титрования на основе ПЦР в реальном времени с использованием праймеров и зонда, соответствующих области ITR генома вектора на основе AAV (Bartoli et al., *Gene Ther.* 13:20-28, 2006).

Пример 3. Составление вирусных частиц.

AAV, продуцируемый с титром $1e14$ вг/мл, получают при разведении $3.2e13$, $1.0e13$, $3.2e12$, $1.0e12$ вг/мл в искусственной перилимфе. Искусственную перилимфу получают путем объединения следующих реагентов: NaCl, 120 мМ; KCl, 3,5 мМ; CaCl₂, 1,5 мМ; глюкоза, 5,5 мМ; HEPES, 20 мМ. Искусственную перилимфу титруют NaOH, чтобы довести pH до 7,5 (общая концентрация Na⁺ 130 мМ) (Chen et al., *J. Controlled Rel.* 110:1-19, 2005).

Пример 4. Описание устройства.

Состав AAV-CLRN1 доставляют в улитку с помощью специального микрокатетера, предназначенного для последовательного и безопасного проникновения в мембрану круглого окна (МКО). Микрокатетер имеет такую форму, что хирург, выполняющий процедуру доставки, может войти в полость среднего уха через наружный слуховой проход и привести в контакт конец микрокатетера с МКО. Дистальный конец микрокатетера состоит по меньшей мере из одной микроиглы диаметром 10 до 1000 мкм, которая создает перфорацию в МКО, достаточную для того, чтобы позволить AAV-CLRN1 проникнуть в кохлеарную перилимфу барабанной лестницы со скоростью приблизительно 1 мкл/мин, но достаточно малую, чтобы зажить без хирургического восстановления. Оставшаяся часть микрокатетера, проксимальная к микроигле(ам), загружена составом на основе AAV-CLRN1/искусственной перилимфы с титром приблизительно $1e13$ вг/мл. Проксимальный конец микрокатетера подсоединен к микроманипулятору, который позволяет проводить точные инфузии небольшого объема приблизительно 1 мкл/мин.

Пример 5. Животная модель 1А: хирургический способ у старых мышей.

AAV-CLRN1, полученный в искусственной перилимфе, вводят в барабанную лестницу мышей, как описано Shu et al. (*Human Gene Therapy*, doi:10.1089/hum.2016.053, June 2016.). Шестинедельных мышесамцов подвергают анестезии с помощью внутривентрикулярной инъекции ксилазина (20 мг/кг) и кетамина (100 мг/кг). Температура тела поддерживается на уровне 37°C с помощью электрической грелки. В правой постаурикулярной области делается разрез и обнажается барабанная булла. Буллу перфорируют хирургической иглой, а небольшое отверстие расширяют, чтобы обеспечить доступ к улитке. Кость латеральной стенки улитки барабанной лестницы истончается с помощью бормашины, так что перепончатая латеральная стенка остается нетронутой. Микроинъекционная система Nanoliter в сочетании со стеклянной микропипеткой используется для доставки в общей сложности приблизительно 300 нл AAV-CLRN1 в искусственной перилимфе к барабанной лестнице со скоростью 2 нл/с. Стеклянную микропипетку оставляют на 5 мин после инъекции. После кохлеостомии и инъекции отверстие в барабанной перепонке закрывается зубным цементом, а мышцы и кожа зашиваются. Мышам дают проснуться от анестезии и их боль контролируют с помощью 0,15 мг/кг гидрохлорида бупренорфина в течение 3 суток.

Пример 6. Животная модель 2: поршневой микронасос для морских свинок.

Хирургическая процедура.

AAV-CLRN1, приготовленный в искусственной перилимфе, вводят морским свинкам для оценки распределения и токсичности после интракохлеарной доставки с помощью возвратно-поступательного микронасоса, как описано в Tandon et al., *Lab Chip*, DOI: 10.1039/c51c01396h, 2015. Каждого из самцов морских свинок массой около 350 г (n=16) подвергают анестезии комбинацией пентобарбитала натрия (нембутал; 25 мг/кг, вводится внутривентрикулярно), фентанила (0,2 мг/кг, внутримышечно) и галоперидола (10 мг/кг, внутримышечно). Лидокаин с адреналином вводят подкожно в место разреза в качестве местного анестетика. При дорсальном подходе в булле делается отверстие диаметром 5 мм, и производят кохлеостомию примерно на 0,5 мм дистальнее мембраны круглого окна. Канюля микронасоса (описанная ниже) вводится в кохлеостому, продевается в улитку на 3 мм апикально и приклеивается к булле с помощью обычного цианоакрилатного клея. Для измерения суммарного потенциала действия (СПД) электрод из серебряной проволоки с перфторалкоксилалкановой изоляцией (диаметр без покрытия 203 мкм) вставляют рядом с нишей круглого окна и приклеивают к булле.

Процедуры измерения оптоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ОАЭЧПИ) и СПД выполняются, как описано ранее в Tandon et al., *Biomed. Microdevices*, 17:3-21, 2015. ОАЭЧПИ измеряют до и после процедуры кохлеостомии на характерных частотах: 32, 24, 16, 12, 8, 5, 6, 4 и 2,78 кГц, чтобы отслеживать любые повреждения, возникающие в результате операции.

AAV-CLRN1 с максимальным титром $1e14$ вг/мл вводят морской свинке с помощью микронасоса, как описано в Tandon et al., Lab Chip, DOI: 10.1039/c51c01396h, 2015. Система микронасоса имеет 4 выходящих порта. Эти порты подключены к (i) большому жидкостному конденсатору, используемому для хранения искусственной перилимфы; (ii) выходному отверстию, которое соединяется с улиткой; (iii) выходному отверстию из интегрированного резервуара AAV-CLRN1; (iv) входному отверстию в интегрированный резервуар AAV-CLRN1. Каждый порт по текучей среде связан с центральной насосной камерой, и каждый порт имеет отдельный доступ через клапан. Последовательность событий для возвратно-поступательной доставки AAV-CLRN1 следующая: (i) запускается внутренний цикл обновления AAV-CLRN1, переносящий AAV-CLRN1 из резервуара AAV-CLRN1 в основную линию инфузии-отвода; (ii) AAV-CLRN1 вводится в улитку, и некоторое количество искусственной перилимфы отводится из накопительного конденсатора искусственной перилимфы; (iii) первые два этапа можно повторить несколько раз для дополнительных доз; (iv) после того, как AAV-CLRN1 дали возможность диффундировать в течение некоторого времени, объем перилимфы, который выводится из улитки, равен объему, введенному на этапах (i)-(iii), пополняя накопительный конденсатор искусственной перилимфы. Этот процесс приводит к фактической доставке лекарственного средства с нулевым чистым объемом жидкости, добавляемым в улитку.

Жидкостные конденсаторы в микронасосе представляют собой цилиндрические камеры, верхние стенки которых представляют собой тонкую (25,4 мкм) гибкую полиимидную мембрану. Насосная камера имеет диаметр 3,5 мм, жидкостный накопительный конденсатор имеет диаметр 14 мм, а все остальные конденсаторы имеют диаметр 4 мм. Одна и та же мембрана отклоняется, чтобы блокировать поток на каждом из клапанов. Клапанные камеры имеют диаметр 3,1 мм. Змеевидный канал, который включает резервуар с лекарственным средством, имеет квадратное поперечное сечение шириной 762 мкм и длиной 410 мм с общим объемом 238 мкл. Все остальные микроканалы в насосе имеют ширину 400 мкм и высоту 254 мкм.

Срочная доставка лекарств у морских свинок.

В микронасос загружают AAV-CLRN1 и искусственную перилимфу, и канюлю вставляют в кохлеостому, сделанную в области улитки между точками с характеристической частотной чувствительностью 24 и 32 кГц, с апикальной резьбой 3 мм, оканчивающейся в области 12-16 кГц. Тесты слуха на ОАЭЧПИ и СПД выполняются до начала инфузии AAV-CLRN1/искусственной перилимфы. Затем включается насос, и каждые 5 мин вводится около 1 мкл искусственной перилимфы, пока в улитку не будет доставлено в общей сложности около 10 мкл искусственной перилимфы. Через 20 мин ожидания из улитки выводится около 10 мкл перилимфы. Затем начинается доставка AAV-CLRN1 со скоростью около 1 мкл каждые 5 мин до тех пор, пока не будет доставлено в общей сложности около 10 мкл жидкости.

Животных умерщвляют через 1 неделю, 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев после лечения ($n=4$ на группу) и извлекают их улитки. Степень трансдукции AAV и экспрессии CLRN1 вдоль кортиевого органа оценивают посредством иммуноокрашивания антителами к CLRN1. Антитела против маркеров волосковых клеток (Myo7a) и поддерживающих клеток (Sox2) используются для количественной оценки ВБК, НБК, поддерживающих клеток и морфологии стереоцилий. Окрашивание аннексином V используется для оценки доказательств апоптоза в клетках сенсорного эпителия улитки.

Пример 7. Животная модель 3: овца.

AAV-CLRN1, приготовленную в искусственной перилимфе, вводят молодым овцам для оценки распределения и токсичности после доставки в улитку с помощью транс-МКО инфузии. Исходные акустические стволы вызванные потенциалы (АСВП) и оптоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения (ОАЭЧПИ) измеряются у самок овец в возрасте 3 месяцев ($n=40$) с двух сторон для оценки функции внутренней волосковой клетки (ВБК) и наружной волосковой клетки (НБК) до лечения. После измерений исходных АСВП и ОАЭЧПИ в левую барабанную лестницу овцы вводили 20 мкл AAV1-CLRN1 с титрами $1.0e14$, $3.2e13$, $1.0e13$ и $3.2e12$ вг/мл ($n=10$ на группу). Правое ухо каждого животного оставляют в качестве не получавшего лечения контроля. Измерения АСВП и ОАЭЧПИ снова проводят с двух сторон через 1, 5 и 10 суток после хирургической процедуры. Через 6 месяцев после процедуры у всех животных проводят дополнительные двусторонние измерения АСВП и ОАЭЧПИ, после чего животных умерщвляют и извлекают их улитки.

У половины умерщвленных животных ($n=5$ из каждой группы доз) иммуноокрашивание проводится для идентификации структур волосковых клеток и для оценки экспрессии белка CLRN1 вдоль сенсорного эпителия улитки. Как описано ранее, используются антитела против маркеров волосковых клеток (Myo7a), поддерживающих клеток (Sox2) и CLRN1 (Duncker et al. 2013, J. Neurosci. 33(22):9508-9519). На базальном, среднем и апикальном поворотах кортиевого органа в пределах 200 мкм областей подсчитывают общее количество волосковых клеток и волосковых клеток, экспрессирующих CLRN1.

У оставшейся половины умерщвленных животных (оставшихся 5 животных из каждой группы доз) образцы ткани улитки собирают из тех же базальных, средних и апикальных областей, как описано выше, и анализируют на транскрипт мРНК CLRN1.

Пример 8. Клинический пример человека (педиатрическое лечение).

Пациент находится под общей анестезией. Хирург приближается к барабанной перепонке от на-

ружного слухового прохода, делает небольшой разрез на нижнем крае наружного слухового прохода, где он встречается с барабанной перепонкой, и поднимает барабанную перепонку как лоскут, чтобы обнажить пространство среднего уха. Хирургический лазер используется для создания небольшого отверстия (примерно 2 мм) в основании стремени. Затем хирург проникает через мембрану круглого окна с помощью микрокатетера, заполненного раствором AAV-CLRN1, приготовленного в искусственной перилимфе, с титром 1×10^3 вг/мл. Микрокатетер подсоединен к микроманипулятору, который вводит приблизительно 20 мкл раствора AAV-CLRN1 со скоростью приблизительно 1 мкл/мин. По завершении инфузии AAV-CLRN1 хирург извлекает микрокатетер и закрывает отверстия в основании стремени и МКО пластырем из гелевой пены. Процедура завершается заменой лоскута барабанной перепонки.

Пример 9. Неинвазивное пренатальное тестирование материнской крови для обнаружения мутации CLRN1.

Образцы материнской крови (20-40 мл) отбирают в пробирки для сбора внеклеточной ДНК. По меньшей мере 7 мл плазмы выделяют из каждого образца с помощью протокола двойного центрифугирования при 2000 г в течение 20 мин, затем 3220 g в течение 30 мин с переносом супернатанта после первого вращения. вкДНК (внеклеточную ДНК) выделяют из 7-20 мл плазмы с использованием набора QIAGEN QIAmp® Circulating Nuclei Acid и элюируют в 45 мкл буфера TE. Чистую материнскую геномную ДНК выделяют из лейкоцитарной пленки, полученной после первого центрифугирования.

Комбинируя термодинамическое моделирование анализов для выбора зондов с минимальной вероятностью взаимодействия зонд-зонд с подходами амплификации, описанными ранее (Stiller et al., *Genome Res.* 19(10):1843-1848, 2009), может быть достигнуто мультиплексирование 11000 анализов. Образцы материнской вкДНК и материнской геномной ДНК предварительно амплифицируют в течение 15 циклов с использованием 11000 мишень-специфических анализов, и аликвоту переносят на вторую ПЦР-реакцию из 15 циклов с использованием вложенных праймеров. Образцы готовят для секвенирования путем добавления баркодированных меток в третьем 12-цикловом раунде ПЦР. Затем ампликоны секвенируют с использованием секвенатора Illumina HiSeq. Выравнивание последовательности генома выполняют с использованием имеющегося в продаже программного обеспечения.

Пример 10. Стратегия транс-сплайсинга аденовируса (AAV).

По меньшей мере два разных вектора нуклеиновых кислот (например, векторы на основе AAV) могут быть использованы для восстановления активного гена CLRN1 (например, полноразмерного гена CLRN1) в клетке после межмолекулярной конкатамеризации и транс-сплайсинга. См., например, Yan et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 97:12; 6716-6721, 2000, включены в данный документ полностью.

В некоторых примерах будут применяться два разных вектора нуклеиновых кислот. Первый вектор нуклеиновой кислоты может содержать промотор (например, любой из описанных в данном документе промоторов), первую кодирующую последовательность, которая кодирует N-концевую часть белка CLRN1, расположенную на 3' промотора (например, часть любого размера из описанного в данном документе белка CLRN1, и/или любую из N-концевых частей описанного в данном документе белка CLRN1), и последовательность донора сплайсинга, расположенную на 3'-конце первой кодирующей последовательности. Второй вектор нуклеиновой кислоты может содержать последовательность акцептора сплайсинга, вторую кодирующую последовательность, которая кодирует C-концевую часть белка CLRN1 (то есть всю часть белка CLRN1, которая не включена в N-концевую часть), расположенную на 3'-конце последовательности акцептора сплайсинга (например, часть любого размера описанного в данном документе белка CLRN1 и/или любую из C-концевых частей описанного в данном документе белка CLRN1), и последовательность полиаденилирования на 3'-конце второй кодирующей последовательности (например, любой из описанных в данном документе последовательностей полиаденилирования). В некоторых вариантах осуществления каждая из кодируемых частей имеет длину по меньшей мере 30 аминокислотных остатков (например, по меньшей мере 50 аминокислот, по меньшей мере 75 аминокислот или по меньшей мере 100 аминокислот в длину), аминокислотная последовательность каждой из кодируемых частей не перекрываются с последовательностью другой кодируемой части, и ни один из двух разных векторов не кодирует активный белок CLRN1 (например, полноразмерный белок CLRN1). При введении в клетку млекопитающего (например, любую из клеток млекопитающих, описанных в данном документе) происходит сплайсинг между последовательностью донора сплайсинга и последовательностью акцептора сплайсинга, тем самым образуя рекомбинированную нуклеиновую кислоту, которая кодирует активный белок CLRN1 (например, полноразмерный белок CLRN1).

В другом примере можно использовать три разных вектора нуклеиновых кислот. Первый вектор нуклеиновой кислоты может включать часть промоторной последовательности (например, любую из промоторных последовательностей, описанных в данном документе), первую кодирующую последовательность гена CLRN1, которая кодирует первую часть белка CLRN1 (например, любую из кодирующих CLRN1 последовательностей, описанных в данном документе), расположенную на 3'-конце промотора, и первую последовательность донора сплайсинга, расположенную на 3'-конце первой кодирующей последовательности. Второй вектор нуклеиновой кислоты может содержать первую последовательность акцептора сплайсинга, вторую кодирующую последовательность гена CLRN1, которая кодирует вторую часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце первой последовательности акцептора сплайсинга, и

вторую последовательность донора сплайсинга, расположенную на 3'-конце второй кодирующей последовательности (например, любой из последовательностей донора сплайсинга, описанных в данном документе). Особенностью второго вектора нуклеиновой кислоты будет то, что самосплайсинг не может происходить (т.е. сплайсинг не будет происходить между второй последовательностью донора сплайсинга и первой последовательностью акцептора сплайсинга второго вектора нуклеиновой кислоты). В некоторых вариантах осуществления последовательность донора сплайсинга первого вектора нуклеиновой кислоты и вторая последовательность донора сплайсинга второго вектора нуклеиновой кислоты являются одинаковыми (например, любая из последовательностей донора сплайсинга, описанных в данном документе или известных в данной области техники). В некоторых вариантах осуществления первая последовательность донора сплайсинга первого вектора нуклеиновой кислоты и вторая последовательность донора сплайсинга второго вектора нуклеиновой кислоты являются разными (например, любая из последовательностей донора сплайсинга, описанных в данном документе или известных в данной области техники). Третий вектор нуклеиновой кислоты будет содержать вторую последовательность акцептора сплайсинга, третью кодирующую последовательность гена CLRN1, который кодирует третью часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце второй последовательности акцептора сплайсинга, и последовательность полиаденилирования, расположенную на 3'-конце третьей кодирующей последовательности (например, любой из последовательностей полиаденилирования, описанных в данном документе). В таких способах, где используются три вектора нуклеиновых кислот, первая последовательность донора сплайсинга и первая последовательность акцептора сплайсинга могут собираться вместе (рекомбинировать), и вторая последовательность донора сплайсинга и вторая последовательность акцептора сплайсинга могут собираться вместе (рекомбинировать), а части белка CLRN1, кодируемого первой, второй и третьей кодирующими последовательностями, не перекрываются, и при введении в клетку млекопитающего (например, любую из клеток млекопитающих, описанных в данном документе) сплайсинг происходит между первой последовательностью донора сплайсинга и первой последовательностью акцептора сплайсинга и между второй последовательностью донора сплайсинга и второй последовательностью акцептора сплайсинга с образованием рекомбинированной нуклеиновой кислоты, которая кодирует активный белок CLRN1 (например, полноразмерный белок CLRN1). На основе стратегий, представленных выше, специалист в данной области техники поймет, как разработать стратегию с использованием четырех, пяти или шести различных векторов нуклеиновых кислот.

В любом из примеров этих способов ни одна из аминокислотных последовательностей кодируемых частей не перекрывается с любой другой кодируемой частью и ни один вектор не кодирует активный белок CLRN1 (например, полноразмерный белок CLRN1).

Каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, и каждая из кодируемых частей может состоять по меньшей мере из 30 аминокислот (например, от около 30 до около 1200 аминокислот или любой другой других поддиапазонов этого диапазона, описанных в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления каждая из кодирующих последовательностей может содержать по меньшей мере один экзон и по меньшей мере один интрон SEQ ID NO: 9 (например, по меньшей мере два экзона и по меньшей мере один интрон, по меньшей мере два экзона и по меньшей мере два интрона, по меньшей мере три экзона и по меньшей мере один интрон, по меньшей мере три экзона и по меньшей мере два интрона или по меньшей мере три экзона и по меньшей мере три интрона). В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, и каждая из кодируемых частей может кодировать до 80% аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1 (например, до 10, 20, 30, до 40, 50, 60 или до 70% SEQ ID NO: 1), так что каждая из кодируемых частей не перекрывается. В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей кодирует до 80% аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3 (например, до 10, 20, 30, до 40, 50, 60 или до 70% SEQ ID NO: 3) при условии, что каждая из кодируемых частей не перекрывается с другой. В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей кодирует до 80% аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5 (например, до 10, 20, 30, до 40, 50, 60 или до 70% SEQ ID NO: 5) при условии, что каждая из кодируемых частей не перекрывается с другой. В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей кодирует до 80% аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 7 (например, до 10, 20, 30, до 40, 50, 60 или до 70% SEQ ID NO: 7) при условии, что каждая из кодируемых частей не перекрывается с другой.

Каждый по меньшей мере из двух векторов нуклеиновых кислот может дополнительно содержать инвертированный концевой повтор (ITR) для обеспечения рекомбинации "голова к хвосту". В дальнейшем ITR будет удален путем сплайсинга. Например, ITR может быть палиндромным ITR с двойной D, как описано в Yan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 97(12):6716-6721, 2000, полностью включенной в

данный документ, или ITR серотипа 2 AAV, как описано в Gosh et al., *Mol. Ther.* 16:124-130, 2008, и Gosh et al., *Human Gene Ther.* 22:77-83, 2011. Неограничивающие примеры последовательностей акцептора и/или донора сплайсинга в данной области техники. См., например, Reich et al., *Human Gene Ther.* 14(1):37-44, 2003, и Lai et al. (2005), *Nat. Biotechnol.* 23(11):1435-1439, 2005, 2005. Последовательности донора и акцептора сплайсинга могут быть любой последовательностью донора/акцептора эндогенного сплайсинга гена (например, гена CLRN1).

Например, последовательность донора сплайсинга может представлять собой: 5'-GTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAACTGGGCTTGTTCGAGA-CAGAGAAGACTCTTGCGTTTCT-3' (SEQ ID NO: 22), и последовательность акцептора сплайсинга может представлять собой 5'-GATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTCTCTCCACAG-3' (SEQ ID NO: 23) (см., например, Trapani et al., *EMBO Mol. Med.* 6(2):194-211, 2014).

Способы оценки эффективности сплайсинга и эффективности сплайсинга известны в данной области техники (см., например, Lai et al., *Nat. Biotechnol.* 23(11):1435-1439, 2005).

Пример 11. Стратегия транс-сплайсинга гибридного вектора с использованием высокорекombиной области экзогенного гена щелочной фосфатазы (AP).

По меньшей мере два (например, два, три, четыре, пять или шесть) разных вектора нуклеиновых кислот (например, векторы на основе AAV) также могут быть использованы в любом из описанных в данном документе способов для восстановления активного CLRN1 (например, гена полноразмерного CLRN1) в клетке после межмолекулярной конкатамеризации, опосредованной маркерным геном рекомбинации, и транс-сплайсинга. Эта стратегия представляет собой гибридную стратегию, поскольку она будет включать гомологичную рекомбинацию и/или транс-сплайсинг. См., например, Gosh et al., *Mol. Ther.* 16:124-130, 2008; Gosh et al., *Human Gene Ther.* 22:77-83, 2011; and Duan et al., *Mol. Ther.* 4:383-391, 2001, каждый из которых полностью включен в данный документ. В данном контексте детектируемый маркерный ген может представлять собой высоко рекомбиногенную последовательность ДНК, которая позволяет проводить рекомбинацию, независимую от кодирующей последовательности. Неограничивающим примером детектируемого маркерного гена является ген щелочной фосфатазы (AP). Например, детектируемый маркерный ген может представлять собой среднюю треть комплементарной ДНК плацентарного AP человека, длина которой составляет 872 п.н. (см., например, Gosh et al., 2008). По меньшей мере два разных вектора нуклеиновых кислот будут содержать детектируемый маркерный ген (например, любой из детектируемых маркерных генов, описанных в данном документе). Поскольку гибридный вектор будет сконструирован на основе транс-сплайсинг-вектора, как описано в примере 10, активный ген CLRN1 (например, полноразмерный ген CLRN1) может быть восстановлен с использованием ITR-опосредованной рекомбинации и транс-сплайсинга или опосредованной детектируемым маркерным геном (например, опосредованным геном AP) рекомбинации и транс-сплайсинга. После транс-сплайсинга активный ген CLRN1 (например, полноразмерный ген CLRN1) будет восстановлен в геномной ДНК клетки млекопитающего (например, любой клетки млекопитающего, описанной в данном документе).

В одном примере будут использоваться два разных вектора нуклеиновых кислот. Первый вектор нуклеиновой кислоты может содержать промотор (например, любой из промоторов, описанных в данном документе), первую кодирующую последовательность, которая кодирует N-концевую часть белка CLRN1, расположенную на 3' промотора (например, часть любого размера из описанного в данном документе белка CLRN1, и/или любую из N-концевых частей описанного в данном документе белка CLRN1), последовательность донора сплайсинга, расположенную на 3'-конце первой кодирующей последовательности, и первый детектируемый маркерный ген, расположенный на 3'-конце последовательности донора сплайсинга. Второй вектор нуклеиновой кислоты может содержать второй детектируемый маркерный ген, последовательность акцептора сплайсинга, расположенную на 3' второго детектируемого маркерного гена, вторую кодирующую последовательность, которая кодирует C-концевую часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце последовательности акцептора сплайсинга (например, часть любого размера из описанного в данном документе белка CLRN1 и/или любую из C-концевых частей описанного в данном документе белка CLRN1), и последовательность полиаденилирования на 3'-конце второй кодирующей последовательности (например, любой из описанных в данном документе последовательностей полиаденилирования). В некоторых вариантах осуществления каждая из кодируемых частей имеет длину по меньшей мере 30 аминокислотных остатков (например, по меньшей мере 50 аминокислот, по меньшей мере 75 аминокислот или по меньшей мере 100 аминокислот в длину), аминокислотные последовательности кодируемых частей не перекрываются и ни один из двух разных векторов не кодирует активный белок CLRN1 (например, полноразмерный белок CLRN1). При введении в клетку млекопитающего (например, любую из клеток млекопитающих, описанных в данном документе) происходит сплайсинг между последовательностью донора сплайсинга и последовательностью акцептора сплайсинга, тем самым образуя рекомбинированную нуклеиновую кислоту, которая кодирует активный белок CLRN1 (например, полноразмерный белок CLRN1).

В другом примере можно использовать три разных вектора нуклеиновых кислот. Первый вектор нуклеиновой кислоты может содержать часть промоторной последовательности (например, любую из

промоторных последовательностей, описанных в данном документе), первую кодирующую последовательность гена CLRN1, которая кодирует первую часть белка CLRN1 (например, любую из кодирующих CLRN1 последовательностей, описанных в данном документе), расположенную на 3'-конце промотора, первую последовательность донора сплайсинга, расположенную на 3'-конце первой кодирующей последовательности, и первый детектируемый маркерный ген. Второй вектор нуклеиновой кислоты может содержать второй детектируемый маркерный ген, первую последовательность акцептора сплайсинга, расположенную на 3' второго детектируемого маркерного гена, вторую кодирующую последовательность гена CLRN1, которая кодирует вторую часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце первой последовательности акцептора сплайсинга, вторую последовательность донора сплайсинга, расположенную на 3'-конце второй кодирующей последовательности (например, любую из описанных в данном документе последовательностей донора сплайсинга), и третий детектируемый маркерный ген. Особенностью второго вектора нуклеиновой кислоты будет то, что самосплайсинг не может происходить (т.е. сплайсинг не будет происходить между второй последовательностью донора сплайсинга и первой последовательностью акцептора сплайсинга второго вектора нуклеиновой кислоты). В некоторых вариантах осуществления последовательность донора сплайсинга первого вектора нуклеиновой кислоты и вторая последовательность донора сплайсинга второго вектора нуклеиновой кислоты являются одинаковыми (например, любая из последовательностей донора сплайсинга, описанных в данном документе или известных в данной области техники). В некоторых вариантах осуществления первая последовательность донора сплайсинга первого вектора нуклеиновой кислоты и вторая последовательность донора сплайсинга второго вектора нуклеиновой кислоты являются разными (например, любая из последовательностей донора сплайсинга, описанных в данном документе или известных в данной области техники). Третий вектор нуклеиновой кислоты может содержать четвертый детектируемый маркерный ген, вторую последовательность акцептора сплайсинга, расположенную на 3' четвертого детектируемого маркерного гена, третью кодирующую последовательность гена CLRN1, которая кодирует третью часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце второй последовательности акцептора сплайсинга, и последовательность полиаденилирования, расположенную на 3'-конце третьей кодирующей последовательности (например, любой из последовательностей полиаденилирования, описанных в данном документе). В таких способах, где используются три вектора нуклеиновых кислот, первая последовательность донора сплайсинга и первая последовательность акцептора сплайсинга могут собираться вместе (рекомбинировать), а вторая последовательность донора сплайсинга и вторая последовательность акцептора сплайсинга могут собираться вместе (рекомбинировать), а части белка CLRN1, кодируемого первой, второй и третьей кодирующими последовательностями, не перекрываются друг с другом, и при введении в клетку млекопитающего (например, любую из клеток млекопитающих, описанных в данном документе) сплайсинг происходит между первой последовательностью донора сплайсинга и первой последовательностью акцептора сплайсинга и между второй последовательностью донора сплайсинга и второй последовательностью акцептора сплайсинга с образованием рекомбинированной нуклеиновой кислоты, которая кодирует активный белок CLRN1 (например, полноразмерный белок CLRN1). Как можно понять из уровня техники, когда используются три вектора нуклеиновых кислот, два по меньшей мере из двух разных векторов нуклеиновых кислот могут содержать детектируемый маркерный ген (например, маркерный ген AP) и один по меньшей мере из двух различных векторов нуклеиновых кислот может содержать последовательность акцептора сплайсинга, которая комплементарна последовательности донора сплайсинга в векторе нуклеиновой кислоты, который содержит детектируемый маркерный ген. Например, в некоторых вариантах осуществления первый и второй векторы нуклеиновых кислот могут содержать детектируемый маркерный ген (например, маркерный ген AP), а третий вектор нуклеиновой кислоты будет содержать последовательность акцептора сплайсинга, которая комплементарна последовательности донора сплайсинга во втором векторе нуклеиновой кислоты, а третий вектор нуклеиновой кислоты не будет содержать детектируемый маркерный ген (например, маркерный ген AP). В других примерах второй и третий вектор нуклеиновой кислоты могут содержать детектируемый маркерный ген (например, маркерный ген AP), а первый вектор нуклеиновой кислоты будет содержать последовательность донора сплайсинга, которая комплементарна последовательности акцептора сплайсинга во втором векторе нуклеиновой кислоты, а первый вектор нуклеиновой кислоты не будет содержать детектируемый маркерный ген (например, маркерный ген AP).

На основе стратегий, представленных выше, специалист в данной области техники поймет, как разработать стратегию с использованием четырех, пяти или шести векторов.

Кодирующие CLRN1 последовательности, представленные по меньшей мере в двух векторах нуклеиновых кислот (например, двух, трех, четырех, пяти или шести), не будут перекрываться. Каждый по меньшей мере из двух разных векторов может содержать кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей состоит, например, по меньшей мере из 30 аминокислот (например, от около 30 до около 1600 аминокислот или любого из других поддиапазонов этого диапазона, описанного в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая

из кодируемых частей кодирует по меньшей мере один экзон и по меньшей мере один интрон из SEQ ID NO: 9 (например, по меньшей мере два экзона и по меньшей мере один интрон, по меньшей мере два экзона и по меньшей мере два интрона, по меньшей мере три экзона, по меньшей мере один интрон, по меньшей мере три экзона и по меньшей мере два интрона, или по меньшей мере три экзона и по меньшей мере три интрона). В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей кодирует до 80% SEQ ID NO: 1 (например, до 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70% SEQ ID NO: 1) при условии, что каждая из кодируемых частей не перекрывается с другой. В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей кодирует до 80% SEQ ID NO: 3 (например, до 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70% SEQ ID NO: 3) при условии, что каждая из кодируемых частей не перекрывается с другой. В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей кодирует до 80% SEQ ID NO: 5 (например, до 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70% SEQ ID NO: 5) при условии, что каждая из кодируемых частей не перекрывается с другой. В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей кодирует до 80% SEQ ID NO: 7 (например, до 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70% SEQ ID NO: 7) при условии, что каждая из кодируемых частей не перекрывается с другой.

Как описано в примере 10, каждый по меньшей мере из двух векторов нуклеиновых кислот может дополнительно содержать инвертированный концевой повтор (ITR) для обеспечения рекомбинации "голова к хвосту". В дальнейшем ITR будет удален путем сплайсинга. Примеры ITR и последовательностей акцептора сплайсинга и/или последовательностей донора сплайсинга известны в данной области техники и описаны в примере 10.

Пример 12. Стратегия транс-сплайсинга гибридного вектора с использованием высокорекомбиногенной области экзогенного гена (АК) фага F1.

По меньшей мере два (например, два, три, четыре, пять или шесть) разных вектора нуклеиновых кислот (например, векторы на основе AAV) также могут быть использованы в любом из описанных в данном документе способов для восстановления активного CLRN1 (например, гена полноразмерного CLRN1) в клетке после межмолекулярной конкатамеризации, опосредованной маркерным геном рекомбинации, и транс-сплайсинга. Эта стратегия представляет собой гибридную стратегию, поскольку она будет включать гомологичную рекомбинацию и/или транс-сплайсинг. См., например, Taraní et al., *EMBO Mol. Med.* 6(2):194-211, 2014, включенный в данный документ полностью. Как используется в данном документе рекомбиногенная область (АК) фага F1 будет использоваться для обеспечения возможности рекомбинации, независимой от кодирующей последовательности. Рекомбиногенная область фага F1 может представлять собой 77 п.н. рекомбиногенную область из генома фага F1, как описано в Taraní et al. (2014). По меньшей мере два разных вектора нуклеиновых кислот будут содержать рекомбиногенную область фага F1. Поскольку гибридный вектор будет сконструирован на основе транс-сплайсинг-вектора, как описано в примере 10, нуклеиновая кислота, кодирующая активный белок CLRN1 (например, полноразмерный белок CLRN1), может быть получена с использованием индуцированной рекомбиногенной областью фага F1 рекомбинации и транс-сплайсинга. После транс-сплайсинга в клетке млекопитающего (например, любой из клеток млекопитающих, описанных в данном документе) образуется нуклеиновая кислота, кодирующая активный белок CLRN1 (например, полноразмерный белок CLRN1).

В одном примере будут использоваться два разных вектора нуклеиновых кислот. Первый вектор нуклеиновой кислоты может содержать промотор (например, любой из промоторов, описанных в данном документе), первую кодирующую последовательность, которая кодирует N-концевую часть белка CLRN1, расположенную на 3' промотора (например, часть любого размера из описанного в данном документе белка CLRN1, и/или любую из N-концевых частей описанного в данном документе белка CLRN1), последовательность донора сплайсинга, расположенную на 3'-конце первой кодирующей последовательности, и рекомбиногенную область фага F1, расположенную на 3' последовательности донора сплайсинга. Второй вектор нуклеиновой кислоты может содержать рекомбиногенную область фага F1, последовательность акцептора сплайсинга, расположенную на 3'-конце рекомбиногенной области фага F1, вторую кодирующую последовательность, которая кодирует C-концевую часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце последовательности акцептора сплайсинга (например, часть любого размера из описанного в данном документе белка CLRN1 и/или любой из C-концевых частей описанного в данном документе белка CLRN1), и последовательность полиаденилирования на 3'-конце второй кодирующей последовательности (например, любая из последовательностей полиаденилирования, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления каждая из кодируемых частей имеет длину по меньшей мере 30 аминокислотных остатков (например, по меньшей мере 50 аминокислот, по меньшей мере 75 аминокислот или по меньшей мере 100 аминокислот в длину), аминокислотная последователь-

ность каждой из кодируемых частей не перекрывается, и ни один из двух разных векторов не кодирует активный белок CLRN1 (например, полноразмерный белок CLRN1). При введении в клетку млекопитающего (например, любую из клеток млекопитающих, описанных в данном документе) происходит сплайсинг между последовательностью донора сплайсинга и последовательностью акцептора сплайсинга, тем самым образуя рекомбинированную нуклеиновую кислоту, которая кодирует активный белок CLRN1 (например, полноразмерный белок CLRN1).

В другом примере будут использоваться три разных вектора нуклеиновых кислот. Первый вектор нуклеиновой кислоты может содержать промоторную последовательность (например, любую из промоторных последовательностей, описанных в данном документе), первую кодирующую последовательность, которая кодирует первую часть белка CLRN1 (например, любую из кодирующих CLRN1 последовательностей, описанных в данном документе), расположенную на 5' промотора, первую последовательность донора сплайсинга, расположенную на 3'-конце первой кодирующей последовательности, и рекомбиногенную область фага F1. Второй вектор нуклеиновой кислоты может содержать рекомбиногенную область фага F1, первую последовательность акцептора сплайсинга, расположенную на 3'-конце рекомбиногенной области фага F1, вторую кодирующую последовательность, которая кодирует вторую часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце первой последовательности акцептора сплайсинга, вторую последовательность донора сплайсинга, расположенную на 3'-конце второй кодирующей последовательности (например, любую из описанных в данном документе последовательностей донора сплайсинга), и рекомбиногенную область фага F1. Особенностью второго вектора нуклеиновой кислоты будет то, что самосплайсинг не может происходить (т.е. сплайсинг не будет происходить между второй последовательностью донора сплайсинга и первой последовательностью акцептора сплайсинга второго вектора нуклеиновой кислоты). В некоторых вариантах осуществления последовательность донора сплайсинга первого вектора нуклеиновой кислоты и вторая последовательность донора сплайсинга второго вектора нуклеиновой кислоты являются одинаковыми (например, любая из последовательностей донора сплайсинга, описанных в данном документе или известных в данной области техники). В некоторых вариантах осуществления первая последовательность донора сплайсинга первого вектора нуклеиновой кислоты и вторая последовательность донора сплайсинга второго вектора нуклеиновой кислоты являются разными (например, любая из последовательностей донора сплайсинга, описанных в данном документе или известных в данной области техники). Третий вектор нуклеиновой кислоты может содержать рекомбиногенную область фага F1, вторую последовательность акцептора сплайсинга, расположенную на 3'-конце рекомбиногенной области фага F1, третью кодирующую последовательность, которая кодирует третью часть белка CLRN1, расположенную на 3'-конце второй последовательности акцептора сплайсинга и последовательность полиаденилирования, расположенную на 3'-конце третьей кодирующей последовательности (например, любой из последовательностей полиаденилирования, описанных в данном документе). В таких способах, где используются три вектора нуклеиновых кислот, первая последовательность донора сплайсинга и первая последовательность акцептора сплайсинга могут собираться вместе (рекомбинировать), и вторая последовательность донора сплайсинга и вторая последовательность акцептора сплайсинга могут собираться вместе (рекомбинировать), а части белка CLRN1, кодируемого первой, второй и третьей кодирующими последовательностями, не перекрываются, и при введении в клетку млекопитающего (например, любую из клеток млекопитающих, описанных в данном документе) сплайсинг происходит между первой последовательностью донора сплайсинга и первой последовательностью акцептора сплайсинга и между второй последовательностью донора сплайсинга и второй последовательностью акцептора сплайсинга с образованием рекомбинированной нуклеиновой кислоты, которая кодирует активный белок CLRN1 (например, полноразмерный белок CLRN1). Как можно понять из уровня техники, когда используются три вектора нуклеиновых кислот, два из разных векторов нуклеиновых кислот могут содержать рекомбиногенную область фага F1, и один из разных векторов нуклеиновых кислот может содержать последовательность акцептора сплайсинга, которая комплементарна последовательности донора сплайсинга в векторе нуклеиновой кислоты, который содержит рекомбиногенную область фага F1. Например, в некоторых вариантах осуществления первый и второй векторы нуклеиновых кислот могут содержать рекомбиногенную область фага F1, а третий вектор нуклеиновой кислоты будет содержать последовательность акцептора сплайсинга, который комплементарен последовательности донора сплайсинга во втором векторе нуклеиновой кислоты, и третий вектор нуклеиновой кислоты не будет содержать рекомбиногенную область фага F1 (например, маркерный ген AP). В других примерах второй и третий вектор нуклеиновой кислоты могут содержать рекомбиногенную область фага F1, а первый вектор нуклеиновой кислоты будет содержать последовательность донора сплайсинга, которая комплементарна последовательности акцептора сплайсинга во втором векторе нуклеиновой кислоты, и первый вектор нуклеиновой кислоты не будет содержать рекомбиногенную область фага F1. На основе стратегий, представленных выше, специалист в данной области техники поймет, как разработать стратегию с использованием четырех, пяти или шести векторов.

Кодирующие CLRN1 последовательности, представленные в каждом по меньшей мере из двух векторов нуклеиновых кислот (например, двух, трех, четырех, пяти или шести), не будут перекрываться. Каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая

кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей состоит по меньшей мере из 30 аминокислот (например, от около 30 до около 1600 аминокислот, или любого из поддиапазонов этого диапазона, описанного в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей кодирует по меньшей мере один экзон и по меньшей мере один интрон из SEQ ID NO: 9 (например, по меньшей мере два экзона и по меньшей мере один интрон, по меньшей мере два экзона и по меньшей мере два интрона, по меньшей мере три экзона и по меньшей мере один интрон, по меньшей мере три экзона и по меньшей мере два интрона, или по меньшей мере три экзона и по меньшей мере три интрона). В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей кодирует до 80% SEQ ID NO: 1 (например, до 10, 20, 30, 40, 50, 60 или до 70% SEQ ID NO: 1) при условии, что каждая из кодируемых частей не перекрывается. В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей кодирует до 80% SEQ ID NO: 3 (например, до 10, до 20, до 30, до 40, до 50, до 60 или до 70% SEQ ID NO: 3) при условии, что каждая из кодируемых частей не перекрывается. В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей кодирует до 80% SEQ ID NO: 5 (например, до 10, до 20, до 30, до 40, до 50, до 60 или до 70% SEQ ID NO: 5) при условии, что каждая из кодируемых частей не перекрывается. В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей кодирует до 80% SEQ ID NO: 7 (например, до 10, до 20, до 30, до 40, до 50, до 60 или до 70% SEQ ID NO: 7) при условии, что каждая из кодируемых частей не перекрывается.

Как описано в примере 10, каждый по меньшей мере из двух векторов нуклеиновых кислот может дополнительно содержать инвертированный концевой повтор (ITR) для обеспечения рекомбинации "голова к хвосту". В дальнейшем ITR будет удален путем сплайсинга. Примеры ITR и последовательностей акцептора сплайсинга и/или последовательностей донора сплайсинга известны в данной области техники и описаны в примере 10.

Пример 13. Стратегия транс-сплайсинга гибридного вектора с использованием двух изоформ CLRN1.

По меньшей мере два разных вектора нуклеиновых кислот (например, векторы на основе AAV) могут быть использованы для восстановления активного гена CLRN1 (например, полноразмерного гена CLRN1) в клетке после межмолекулярной конкатамеризации и транс-сплайсинга. См., например, Yan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 97:12; 6716-6721, 2000, включены в данный документ полностью.

В некоторых примерах будут применяться два разных вектора нуклеиновых кислот. Первый вектор нуклеиновой кислоты может содержать промотор (например, любой из описанных в данном документе промоторов), первую кодирующую последовательность, которая кодирует N-концевую часть белка CLRN1, расположенную на 3' промотора (например, часть любого размера из описанного в данном документе белка CLRN1, и/или любую из N-концевых частей описанного в данном документе белка CLRN1), и последовательность донора сплайсинга, расположенную на 3'-конце первой кодирующей последовательности.

Второй вектор нуклеиновой кислоты может содержать последовательность акцептора сплайсинга, вторую кодирующую последовательность, которая кодирует C-концевую часть белка CLRN1 (т.е. всю часть белка CLRN1, которая не включена в N-концевую часть), расположенную на 3'-конце последовательности акцептора сплайсинга (например, часть любого размера описанного в данном документе белка CLRN1 и/или любую из C-концевых частей описанного в данном документе белка CLRN1), и сигнальную последовательность полиаденилирования на 3'-конце второй кодирующей последовательности (например, любой из описанных в данном документе последовательностей полиаденилирования).

В некоторых вариантах осуществления каждая из кодируемых частей имеет длину по меньшей мере 30 аминокислотных остатков (например, по меньшей мере 50 аминокислот, по меньшей мере 75 аминокислот или по меньшей мере 100 аминокислот в длину), аминокислотные последовательности двух кодируемых частей не перекрываются друг с другом, и ни один из двух разных векторов не кодирует активный белок CLRN1 (например, полноразмерный белок CLRN1).

В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует отличную часть первой изоформы белка CLRN1 (например, SEQ ID NO: 3). В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей кодирует до 80% аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3 (например, до 10, 20, 30, до 40, 50, 60 или до 70% SEQ ID NO: 3) при условии, что каждая из кодируемых частей не перекрывается с другой.

В некоторых вариантах осуществления один по меньшей мере из двух разных векторов нуклеиновых кислот дополнительно содержит последовательность, которая кодирует вторую изоформу белка CLRN1 (например, SEQ ID NO: 5). В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует разные части белка CLRN1, причем каждая из кодируемых частей кодирует до 80% аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5 (например, до 10, 20, 30, до 40, 50, 60 или до 70% SEQ ID NO: 5) при условии, что каждая из кодируемых частей не перекрывается с другой.

В некоторых вариантах осуществления каждый по меньшей мере из двух разных векторов содержит кодирующую последовательность, которая кодирует другую часть второй изоформы белка CLRN1. В некоторых вариантах осуществления один по меньшей мере из двух разных векторов нуклеиновых кислот дополнительно содержит последовательность, которая кодирует первую изоформу белка CLRN1.

При введении в клетку млекопитающего (например, любую из клеток млекопитающих, описанных в данном документе) происходит сплайсинг между последовательностью донора сплайсинга и последовательностью акцептора сплайсинга, тем самым образуя рекомбинированную нуклеиновую кислоту, которая кодирует активный белок CLRN1 (например, полноразмерный белок CLRN1).

Неограничивающие примеры таких векторов показаны на фиг. 1, 2, 4, 7-10 и 12-24.

Пример 14. Экспрессия CLRN1 в клетках HEK293FT.

Клетки HEK293FT трансфицировали иллюстративными векторами CLRN. Через 48 ч после трансфекции получали лизаты клеток HEK293FT и определяли экспрессию белка CLRN1 с помощью вестерн-блоттинга. Как показано на фиг. 25-31, белок CLRN1 был обнаружен во всех тестируемых образцах. Этот результат подтвердил, что белок CLRN1 может экспрессироваться с помощью описанных в данном документе иллюстративных векторов CLRN1.

На фиг. 32 показано, что клетки HEK293FT, трансфицированные вектором CLRN1-6eGFP, экспрессировали высокие уровни GFP уже через 72 ч после трансфекции. Через 24 ч после трансфекции несколько клеток HEK293FT экспрессировали GFP после трансфекции вектором CLRN1-e6GFP с MOI 8.41E+04 и 2.53E+05. Через 72 ч после трансфекции большинство клеток HEK293FT, трансфицированных вектором CLRN1-e6GFP с MOI 2.53E+05, экспрессировали GFP, тогда как только некоторые клетки HEK293FT, трансфицированные вектором CLRN1-e6GFP с MOI 8.41E+04, экспрессировали GFP. Как показано на фиг. 33, CLRN1 экспрессировался на высоких уровнях в клетках HEK293FT, трансфицированных вектором CLRN-0, вектором CLRN-3 и вектором CLRN-13.

Пример 15. Мышиные эксплантаты улитки P2 с экспрессией CLRN1.

Эксплантаты улитки P2 от мышей ДТ инфицировали через 16 ч после посева и собирали на РНК и иммунофлуоресценцию через 72 ч после инфицирования. Как показано на фиг. 34, CLRN1 эффективно экспрессируется в эксплантатах улитки. Как показано на фиг. 35, наружные волосковые клетки (НВК) и внутренние волосковые клетки (ВВК) эксплантатов улитки P2 экспрессируют Myo7a при трансфекции вектором CLRN-0 (1.3E10 вг/улитка), CLRN-3 (9.9E09 вг/улитка) и CLRN-13 (1.0E10 вг/улитка). Трансфекция любым вектором не нарушала структурную целостность НВК или ВВК улитки. Таким образом, на фиг. 35 показано отсутствие токсичности конструкций CLRN1 с жизнеспособными и организованными наружными волосковыми клетками (НВК), внутренними волосковыми клетками (ВВК) и стереоциллярными пучками. Как показано на фиг. 36, экспрессия eGFP с CLRN1-3'UTR, по-видимому, определяет трансдукцию по сравнению с одним промотором CAG. Эксплантаты улитки, инфицированные 1E09 AAV/Anc80.CAG.eGFP, экспрессировали Myo7a во внутренних волосковых клетках. Эксплантаты улитки, инфицированные 1E09 AAV/Anc80.CAG.eGFP.CLRN-3'UTR, экспрессировали Myo7a как в НВК, так и в ВВК. Более высокую трансдукцию и коэкспрессию CLRN1 наблюдали в НВК эксплантатов улитки, инфицированных AAV/Anc80.CAG.eGFP.CLRN-3'UTR. Экспрессия GFP в эксплантатах улитки, инфицированных AAV/Anc80.CAG.eGFP.CLRN-3'UTR, была ограничена НВК.

Другие варианты осуществления

Следует понимать, что, хотя изобретение описано в связи с его подробным описанием, приведенное выше описание предназначено для иллюстрации и не ограничивает объем изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в рамках объема следующей формулы изобретения.

Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки, упомянутые в данном документе, полностью включены в данный документ посредством ссылки. В случае конфликта данное описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Заголовки разделов и любые описания материалов, способов и примеров являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Перечень последовательностей

SEQ ID NO: 1 - Изоформа D человеческого полноразмерного белка CLRN1 дикого типа:
 MPSQQKKIIFCMAGVFSFACALGVVVTALGTPLWIKATVLCCKTGALLVNASGQEL
 DKFMGEMQYGLFHGEGVRQCGLGARPFRRSFFPDLLKAIPVSIHVNVILFSAILIVLTMV
 GTAFFMYNAFGKPFETLHGPLGLYLLSFISVALWLPATRHQAQGSCGLVMILFASEVKI
 HHLSEKIANYKEGTYVYKTQSEKYTTTSFWVIFFCFFVHFLNGLLIRLAGFQFPFAKSKDA
 ETTNVAADLMY

SEQ ID NO: 2 - κДНК изоформы D человеческого CLRN1 дикого типа:
 atgccaagc саасагаага ааатсаттт тгсатггсгс ггагтгтсга гттгсатг тгссстсгга гтгтгсгсг
 ссттггггсгс асгттгтгг атсаагсга сгтсстсг саааасггга гсстсгсгс тсаатгсстс аггсгсггсг
 сггсгаагт ттатгггтга аатгсгсгс гсгссттсгс асггсгсгс гтгсгсгсгс гтггггтгг гсгсгаагсгс
 сттсггтс тсатттсгс сгатттгсг саагсгаат ссгсгсгсга тсасгсга тгсаттсгс тсстсгсга тсстаттг
 гтгаассгсг гтггсгсгсг сстсстсгс гсгаатгсг ттгсгааас сттгсгаас тсгсатгсгс ссстсгсгс гтсатсст
 гсгсстсгс тсгтгсгсгс атгсгсгсгс ссгсгсгсгс асгсгсгсгс гсгсгсгсгс гсгсгсгсгс гсгсгсгсгс
 тгаатгсгаа атсатсгс тсгсгаааа аатгсгаат татаагаа гсгсаттсгс сгсгаааас саагтгсгаа
 аататсгсгс сгсаттсгс гсгсаттсгс ттгсгсгс гтсаттсгс сгсгаатгсгс тсгсгаатсгс асгсгсгсгс
 сттгсгаа атсгаагс гсгааааа сгсатгсгс гсгсатсгс атгсгсгс

SEQ ID NO: 3 - Изоформа A человеческого полноразмерного белка CLRN1 дикого типа:
 MPSQQKKIIFCMAGVFSFACALGVVVTALGTPLWIKATVLCCKTGALLVNASGQEL
 DKFMGEMQYGLFHGEGVRQCGLGARPFRRSFFPDLLKAIPVSIHVNVILFSAILIVLTMV
 GTAFFMYNAFGKPFETLHGPLGLYLLSFISGSCGLVMILFASEVKIHHLSEKIANYKEGT
 YVYKTQSEKYTTTSFWVIFFCFFVHFLNGLLIRLAGFQFPFAKS KDAETTVAADLMY

SEQ ID NO: 4 - κДНК изоформы A человеческого CLRN1 дикого типа:
 atgccaagc саасагаага ааатсаттт тгсатггсгс ггагтгтсга гттгсатг тгссстсгга гтгтгсгсг
 ссттггггсгс асгттгтгг атсаагсга сгтсстсгс саааасггга гсстсгсгс тсаатгсстс аггсгсггсг
 сггсгаагт ттатгггтга аатгсгсгс гсгссттсгс асггсгсгс гтгсгсгсгс гтггггтгг гсгсгаагсгс
 сттсггтс тсатттсгс сгатттгсг саагсгаат ссгсгсгсга тсасгсга тгсаттсгс тсстсгсга тсстаттг
 гтгаассгсг гтггсгсгсг сстсстсгс гсгаатгсг ттгсгааас сттгсгаас тсгсатгсгс ссстсгсгс гтсатсст
 гсгсстсгс тсггсгсгсгс гтсгсгсгс гтсгсгсгс ттгтгсгсгс сгсгаатгсга аатсатсгс сгсгсгааа аатгсгаа
 ттатаагаа гсгсаттсгс тсгсгаааас гсгаатгсга аататсга ссгсаттсгс гсгсаттсгс ттгтгсгсгс
 тсгсатгсгс сгсгсгсгс атгсгсгсгс ссттгсгаа аатсгаага сгсгааааа сгсатгсгс сгсгсатсгс
 аатгсгсгс

SEQ ID NO: 5 - Изоформа C человеческого полноразмерного белка CLRN1 дикого типа:
 MQUALQQPVPDLLKAIPVSIHVNVILFSAILIVLTMVGTAFFMYNAFGKPFETLH
 GPLGLYLLSFISGSCGLVMILFASEVKIHHLSEKIANYKEGTYVY
 KTQSEKYTTTSFWLTKGHS

SEQ ID NO: 6 - κДНК изоформы C человеческого CLRN1 дикого типа:
 атсгсгсгс ссгсгсгсг саассгсгсгс тсгсгсгсгс гсгсгаагсга атсгсгсгсгс гсгсгсгсгс саатгсгсгсгс
 сгсстсгсгс ссатсгсгсгс гтгсгсгсгс атгсгсгсгсгс сгсгсгсгсгс сгсгсгсгсгс гсгсгсгсгс гсгсгсгсгс
 гсгсгсгсгсгс гсгсгсгсгсгс аттсгсгсгсгс сгсгсгсгсгсгс гсгсгсгсгс аттгсгсгсгс сгсгсгсгсгс
 ссгсгсгсгсгс аааааатгс аааттсгааа гсгсгсгсгс атгсгсгсга асгсгаагсгс гсгаааатсга ссгсгсгсгс
 сгсгсгсгсгс аагсгсгсга гсгсгс

SEQ ID NO: 7 - Изоформа E человеческого полноразмерного белка CLRN1 дикого типа:
 MPSQQKKIIFCMAGVFSFACALGVVVTALGTPLWIKATVLCCKTGALLVNASGQEL
 DKFMGEMQYGLFHGEGVRQCGLGARPFRRSFCYFLDPFMGLPTGVPHLLSLPCSTSCRRE
 HTSERVQEPAGCFSAVRSKLHAGPAAATFSRFAQSNPSEHPRQCHS
 LLCHPYCVNHGGDSLLHVQCFWKTF

SEQ ID NO: 8 - κДНК изоформы E человеческого CLRN1 дикого типа:
 атгсгаагс саасагаага ааатсаттт тгсатггсгс ггагтгтсга гттгсатг тгссстсгга гтгтгсгсг
 ссттггггсгс асгттгтгг атсаагсга сгтсстсгс саааасггга гсстсгсгс тсаатгсстс аггсгсггсг
 сггсгаагт ттатгггтга аатгсгсгс гсгссттсгс асггсгсгс гтгсгсгсгс гтггггтгг гсгсгаагсгс
 сттсггтс тсатттсгс сгатттгсгсгс сгсгсгсгсгс гсгсгсгсгс гсгсгсгсгс гсгсгсгсгс гсгсгсгсгс
 сгсгсгсгсгс сгсгсгсгсгс асгсгсгсгс гсгаатсгсгс гсгсгсгсгс гсгсгсгсгс гсгсгсгсгс гсгсгсгсгс
 сгсгсгсгсгс асгсгсгсгсгс тсгсгсгсгсгс сгсгаагсга тсгсгсгсгс гсгсгсгсгс гсгсгсгсгс гсгсгсгсгс
 сгсгсгсгсгс асгсгсгсгсгс тсгсгсгсгсгс сгсгаагсга тсгсгсгсгс гсгсгсгсгс аатгсгсгсгсгс гсгсгсгсгс

gtgtaacca tgggggggac agcctcttc atgfacaatg cttttgaaa accttttga

SEQ ID NO: 9 - Геномная последовательность человеческого CLRN1 дикого типа:

aggagatact tgaaggcagt ttgaagaact tgtttacag atctctagtc caaagatttc 61 caattagga gaagaagcag
 cagaaaagga gaaaagccaa gtagtagtga ttagtaggcc 121 tcatctact gacattaac ctggcgaga ccgtcagtg
 tgaagtggc tttcagctg 181 ggagctgtcc gttcagcttc cgtataaat gcagtcaaag aggcagtcce tcccattgc 241
 tcacaaggt ctgtttttg aacctcgccc tcacagaagc cgtttctcat catgccaagc 301 caacagaaga aatcatttt
 ttgcatggc ggagtggtca gttttgcatg tcccctgga 361 gttgtgacag cctgggggac accgttggtg atcaagcca
 ctgtcctctg caaaacggga 421 gctctgctcg tcaatgcctc agggcaggag ctggacaagt ttatgggtga aatgcagtac
 481 gggctttcc acggagaggg tgtgaggcag tgtgggtgg gagcaaggcc ctttcggtc 541 tcatgtaagt agcaattgca
 tttgagttat ttaagtctt aggcagactc tcccagtg 601 tgcgaggaat tatattgag aattttgccc tgtttactgc aggactttt
 aatcgggtg 661 gaaccatag aaaaacctat gactctgagc aattctct tctagttt tattattta 721 tacttgctt
 ttattataat atagagttaa ttcattgta cataattaag gttttgga 781 atattggcaa ttaagatct taagtattaa tatttatga
 aaaaattag gagcttttt 841 aaaaaagtaa acttggggaa ataggaaagc tgaagaat gatctttatg cttttgttc 901
 ttataaaaa gaaccaaggt catgggctcc gtattaac aggtgccac ctttctatg 961 aattttgttc ctgctccca
 ctcctccca ttattctgc taagacctt cctgtgcta 1021 aatattcagt tttcatttt aactaattg gaatcattg gctatagaaa
 ttaaaatga 1081 tctgctgic taactggga agaatggat gcctattag tatagaacat ttaaacatga 1141 ttgactgca
 aatcatgag agaatatgag agagatttc tttgtgat tttgtgaaa 1201 tggagtgta atccacagta ttataacct
 gtttatcta agaagagaat ttttaaaa 1261 taccatgta ataggcaact caataatga aatataag gaagcattt
 gttatctc 1321 ttacaaca caticagaag ttattattat tcagaaggc ctggtttga acaacctat 1381 gaagacacag
 tcagtaaat actgcataa tcaactca gaaaggagg ttaccaactg 1441 aagcattaa atgaattat tattttgcc
 aggtttttt tttctcta gtagtagt 1501 aaggctaat taattgaatt tattattaac atagcagtg ctaataaaa ttcagtgct
 1561 ggtctattha tttctgca acattctta tatctctta gcagctattg gacaccaacc 1621 ttcagctcac atagttact
 aagtatag aatttctata gggctccaga aatttccaa 1681 gaattgggtg ttgctttt aattgatga gttgatacca
 gttctttca ctgaatgct 1741 ttattcatt aaggaatgg ggctgtaga gttgcttagt tttctgggg aagggaagg 1801
 aagaaaaca agcagaatg catgtatg gcaactgtat taaaaaccg aaaaggaaaa 1861 aagttgagag agatgattta
 accgtgagc accggcagcc aaagcgtgag taaagctct 1921 cacagatgaa tttagacaaa agcgagaag gtagtggtga
 atttctgga gcctttcat 1981 tttctacag taaatggaga taaactttac tcatgccata ggacatgtt caaaacaata 2041
 ataagatgt tctgaacac ttactacata ctaagcact tatatgctt gtctattta 2101 atctttac agccacatt
 tctggggt tagcgaatga ttttgggt tgtctctat 2161 gctgtcctg tctaaggatg aagttgtct aattgggtg
 cctctcttt gctttctg 2221 aggactgca gaactgggtg ggttaaca gtacctcac ttatcaca gaattcatt 2281
 agtcccaga taccctgac attctcccc tagcttagt aagaaaatct tccattact 2341 ttttctct gcagtgacag
 ctccatcaat atacaataga ctatacatat taagttagt 2401 gtataacta tacatgtaa aatctcatt cattttggtg
 aggccagct aagaatact 2461 acagtagagc tttttttt ttctaagca taaaagatc ttttcaatg cagcatgaga 2521
 cagagttgg aaaaacaaa taaatagatc caatggactc ccaagagg ataattca 2581 ttaataaa caccctctc
 agtttaaaa ctttctaac aatgcctt tgggacacat 2641 tgcacctca aagtttac tccattgca acgagcttt
 gttgtcacg tttttccat 2701 tcagaatgc attacctgt caatgatgt tcaacaact ttgctggat gagaatctc 2761
 tgatattct cctgatagaa atgtataagc cctgtcata taaatgaata aaagatctaa 2821 cttacttctc tcagtagtg
 cttcttga gcaaaaagca gggacctca gagagctcag 2881 gttgatgact cttttctgt tctccagag ctcaactac
 aattagca caattcatt 2941 cccagaatg cttcttctt attgtcctt tagaaagta ttaagcaaac atttgaattc 3001

acagaatctt accagtgtaa gaggaatgga aaaggtlaact tatcaaggta acaatcactt 3061 cgtggccagt ttttcggct
 cactgcaact acccctctg ggtcaacgc attctctgc 3121 ctgagctcc caagtagctg ggactacagg cgtgcaccac
 catgccaccg taatttttt 3181 tttgtatftt tagtaaacag agggtttcac catgtgggcc aggctggtct catggcaagt 3241
 tttctttgtg ttgcatgtt attatcaatt aataggaatt tatattfcag ttctgttagg 3301 tggataaaca ctattttgca tacctaaatg
 ttccattat atcagcactg gccataaaaa 3361 atatactata agcaggccgg gtgcagtggc tcacgctgt aatccaact
 ttggggaggc 3421 caacactttg ggaggacaca gggtcaggag atcgagacca tcttggttaa cctggtgaaa 3481
 tcccgtctct actaaaaa caaaaaatta gccgggcgtg gcgggggcgc ctgtagtccc 3541 agctacttgg gaggtgagg
 caggagaatg gcacgaaccc gggagggtga gcttcagtg 3601 agccgagatc tcgcccactgc actccagct
 tggtagaca gcaagactct gtctcaaaaa 3661 aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaata tataatata tatatattac
 aagccacaag 3721 ccacatagt acttttaaat gtcttagtag ccatattaga aaacaaaagt aaaaggaat 3781
 agatgaaatt aattttaatg attttttaa acccaagata tcaaaaat tatcattta 3841 acatataatt aaaaattat tgagatgtt
 tacattgtt tttttttt tgacgtctc 3901 ttgaaatct agagtgtatt ttacattac attacatcta atcagctca gccacattc
 3961 acatgctcat tttttgtgt gtggttttat ggagcagaga gtttaatagg caagaagaa 4021 aagagaaggc
 agaagaaaat ggctcccctg tacagagacg cgggggtggg gcgctcaaa 4081 gccaaaagag gaggtcccta
 agtatgtag acaccagca ggaatatac cagtgtctgg 4141 aggggggat gtctgattg catagggtca catgctcatt
 tttatgcta ctgtattgt 4201 cagtacagat tttagtggg attgctctg aacaagtgg tgattgatg tgttcatt 4261
 ttaattgaat tttctggg ttctgtgta cactgtatg tgtgtagt tcatgtcaa 4321 tgctgtct actttaaa cccagatata
 tggcataaca tgagaatgaa aatggacca 4381 gaaaaatagt ttggcaatg agtcatgtt gttctatta aatgttccct
 attgaccact 4441 ctatcttt taattatac aagaatctc cctgccagca tgcccagta cgtgggaaa 4501 acttctgect
 cattactct ggctgattct catcactta tgggtcagtg gttcatttc 4561 tagaggtcac cagcattcat acctagcata
 caattcatt cattataatg aaggaatgt 4621 ttccctcaa agagacacaa ctagtggct taattttct tgatgtca
 cctgtaaaa 4681 ttaatgatg atgtttaa tctaaatga gccatcaaga caaaaactgc aaatttgag 4741 cctcagtgtg
 tgggggtggg tttctgttc gtaattga aacattgcag aatatcatca 4801 aatatgata cccaagaatc ataggtatc
 aatcattct agatatact atctattcat 4861 tgccaagata gtccaatgag ctggcaaaa catatggaat tattttta
 aatgtgaaa 4921 aataaaattt aaccaatcat gtatcacagc ttgcaactt agtcatact tgaagcat 4981 ttaatttgg
 acctcatg tgaaaftta taaaagctg aacagaaatt agtcactc 5041 atattttaga aaagcagagt tctttacta
 aatgagcat ttgacccaaa ttggagagaa 5101 aatgtgaaa ctactctgt gagcaagcag tggctctc aacacatgt
 tgggatgaaa 5161 tggttggcc tcagggtctc agtgcctctc actgagagt ggcaactct atctccatgg 5221
 tctctccaa gtgtactct tctctctgc tgacctgacc tgcccagt gactcactgg 5281 tcatgacct gcacacttg
 cgtctctct ataccctgc ctaggcaga gctacaaagg 5341 tctttgatg agctctct gatctctgt gttcccct
 atgctctgt tgaagcagg 5401 tatgggggtg tgaagggg aagcctatga agttcatct caaagactac ctggttaggg
 5461 gaggagagga agaagctata tgcaccatt caccagcaag catggctct tctgcttt 5521 agcttagggg
 tctgtgtc tagtctact cacctatta aacagtcag caaatagagg 5581 tttgtttac ctcccatta aaaaaagca
 attaatgaa tagaagataa taatgtatga 5641 gaagcactat tggaaagaa aaacctcaa ctctctcag ccaataat
 gttctctct 5701 ctgctctcc cagacctga tttgtctct attattcaa aacaactata ttataaat 5761 ttgagaatg
 gtattccct gcaaggagat cttaatcccc aagaagcag gactgtgta 5821 ttatcatcc cagtctct tcaaccagg
 gcctcagaca gtcatggcc caaagagga 5881 cttaataaac gtttgtaaa ctgacactat tgaatfaag caactggat
 ttgaggtggg 5941 tctctccc tcacaagaga ttacgtttg agaaaatcc atactcat tgatttcag 6001 tcttgcatc
 tgatatggg agacgatact aggtatttc tgactctct caccgttaa 6061 atgctctgt atctataca caggggctc
 gctgtctag acaagtct tccactta 6121 cagttgcala acccttcaa tcttagtcac atgatgact cactgacaga

ttttggcca 6181 ccatcattag acatgctgag ttacgtgtgc cttgctctg atcctcaaaa ctcagtatt 6241 ttaaagttt
 ctgaaatate taccattat caggatccag atggattca tgaccaaagt 6301 ggatgtttct tttctctccc attacaact tttactttt
 gtgtgggaaa ttcatgfta 6361 aagaaagga aattgaagaa tgggatgctt tggaaftctg gcaagatgga ttagtgggt
 6421 ccagaaagta ggggcagcca caaataccga aataaatgag atcgtattat tgagaaagca 6481 caaatggaag
 aaggtcaaaa gcaagaagaa gctgacatcc tgcctctcc aattttgct 6541 ttctctgttt ttcaagaaa ctctcttcc
 aagccttct gaaaaactcc acttctctaa 6601 atctaactc ttaaactgat aatggcaaga agttaggat gaccaatag
 ttaaacactc 6661 caagagtatt tgtttgttt tgtttgaga ctgggtctca ctctgtctc cagcctggag 6721 tgcagtgtg
 tgateacagc tactgcagc ctgacctct cctgccaag gaactctcc 6781 acctcagcct cctgagtaga agggaccaca
 ggcattgtcc actacactg gctaacttt 6841 aaaaaattt ttgtagaga tggggttgc caggcagtc taaactgct
 gggctcaagc 6901 aatctctct cattggcctc ccaaagtct ggaattatgg gcataagcca ctacgcctga 6961
 cctctcaag ggcattctt acccagaaga ggaactggc agaacttate ctccaattgg 7021 tgaggaatat ggagaaaatg
 actttaagca aaggaactc tggttctgcc tacctaacc 7081 agaaaaagaa gttttattc tcctctccc tagtaactat
 ctcccatat tcacataaaa 7141 aagtacagaa tcaactgtt tcaagaatta taattttact tgtaagcaca tgtgcacagc 7201
 cacaccata tacttctct ccttttaaat catcccacac cetaatagta gtaaaatcat 7261 tgaccgagc atacctggga
 gaggaagagg agtctgacag gggcaggtc taagtggcac 7321 tctggaact taacctggt gtatatgaac ttacctatt
 gaaggatgac tctcaactg 7381 ttctcaaat ttgctctct gctttcttt ctaattctg aaggtgactc atctcccca 7441
 aggacttca gactctcag aagaaaaaa tattgggtgg gtctctgcca ctggcaaaag 7501 attagactt gagaatcata
 aaagtatac agtatatact cattaatatt gaattactat 7561 aattaatatt atgatattga tataatgata gaatgatatt
 gataaaagca atattcaata 7621 atgaatatta ttacagctgc ccacttattg ggtgcctcat aggtgccagg cattttgtat 7681
 gtattacta caaccttac atggacata ttatgatct gtttctctg aagaaatag 7741 gaaactggaa acagagaggt
 caccacaatt ttccaaagc acatagctaa taggtagcag 7801 actgggatt caaattcata tgcataatgt aatcatgct
 ctctctgc tacatttgc 7861 cccctagaa tatgaaaaag ggatacaaaag agatgaagaa aatatgtaag attatcttc 7921
 aatttacta tctttttaa agttttttt attacttct aaattctgaa atacatgtc 7981 agaacatgca ggtttgtac ataggtatac
 acgtgcatg atggttgtt gcaccatca 8041 acctgtcctc tacattaggt attttctca atgctatccc tcccctagtc
 cccaccacc 8101 cgacaagccc cgggtgtgta tattcccctc cctgtgtcca tgtgttca ttgtcaact 8161 cccattatg
 agtgagaaca tgcggtgtt ggtttctgt tctctgctca gtttctgag 8221 aatgatggt tccagcttca ttacttcc
 tgcaaaagc atgaactcat ttatggctg 8281 cataaccatc tatgtatac atgtccaca ttttctaat ctagtctac
 atgtatggc 8341 atttggctta gttcaagtc ctgtctattg tgaacagtc tgcaataaac atatgtggc 8401 atatgtctt
 atagtagaat gatttataat cctttggta tagaccagc aatgggattg 8461 ctgggtcaaa tggcattct gttctaggt
 ccttcaggaa ttgccactc gcttccaca 8521 atagctgaac tagttacac tcccaccaac agtgtaaaag cgttctatt
 tetccacatc 8581 ctctcaaca tctgttctt cctgacttt taatgattgc catttaatt ggagtgaat 8641 ggtatctag
 tgtgttttg attagcattt cttaatgac aagtgatgag gagctttt 8701 tcatgtttg tggcctgata aatgtctct tttgagaat
 gtccgttcat atccttggc 8761 cacttttaa cggggtttt tcttgaat ttgttaact tctttaga ttctggat 8821
 tagtctttg tcatagggg agattgcaaa aatttctc cattctgag gttgcccgt 8881 cactctgata atagttctt
 ttgtgcgca gaagttttt tagtttaatt agatccatt 8941 tgcaattt ggctttgtt gccattgct ttggtttta gcatgaagt
 ctttcccc 9001 gcctatgctc tgaatgtaa tgcctaggt tcttctaggt attttatgg ttttagtct 9061 tatgttaaa
 tcttaatcc atcttgagt aattttgta taaggataa ggaaggggtc 9121 cagtttagt ttctgatat ggtagccag
 ttttccaac accatttatt aaataggaa 9181 tcttcccc gttgctgtt ttgtcaggt ttgtcaaga gcagatggt
 gtagatgtg 9241 ggcaattt ctgagcctc tgtctgtt cattgtctc tctatctt ttgataaag 9301 taccatgctg
 tttgttac ttagactt tagtataatt tgaagtcagg tagcgaata 9361 cctccagtt ttttctttt gcttaggatt gcttacta

ttcaggctct ttttggttc 9421 catatgaaat ttaaagtagt ttttctaata tctgtgaaga aagcaatgg tagcttgatg 9481
 ggaaaagcat tgaactata agttactttg ggcagatgg ccattttcat gatattaalt 9541 cttcctatcc gfgagcatgg
 aatgttttc cattgtttg tgcctttct tatttcttg 9601 agcagtagtt ttagttctc ctgaagagg tccatcacat cccgtgaag
 ttgatttct 9661 aggtattttg ttctttgt agcaattgg aatggaagt cactcataag ttgctctct 9721 gtttctctgt
 tattggtgta taggaatgct tggattttt gcacattgat ttgtatcct 9781 gagactttgc cgaagtgtc taccagctta
 aggagatttt gggctgagac gacagggttt 9841 tctaaatata caatcatctc atctgcaaac agagacaatt tgaactctc
 tcttctatt 9901 tgaatacgt ttattcttt ctcttcctg ttgcccctgg ccagaacttc caatactgtg 9961 tgaatagga
 gtgttccca cctattttaa gaatagtatt gaagctcac aaaagctggt 10021 tctcatgaa ccatctgaga atatttggcc
 ttatgacttg aattcatca ttgcctttt 10081 atttacatt ttatgatcc ttagtctaa atcttaact ttgatcttg caagtaaaa
 10141 tagccaagc aagcctgtt aataatatt gttgaggaag tcatatgct atgatcaac 10201 tttgggtat gtaattat
 tacctaag ttggcattt aggtgaag cagagatac 10261 ttagcatag tgggttagc taattaaaga tcaactccaa
 ctaaaactt catggtatga 10321 tctcaaagt tagctactt gaccacagca atgattcac cacagcaatt acaaaaatgg
 10381 cagactctt cctgaggtg catgaacagt ttaaaacaa agtcaaggac caaaagaaa 10441 gcagccat
 ggcatttgat tcaattcaa aactagtatt gtattaagag ccaaggggat 10501 agaattgtag catcaattaa aatctgtt
 gaaaaaaaaa aaaaacaaac gtccatttt 10561 atctcaaa tatattaggg tttcataaa gtatagggt tattttaaa
 aaaaacaaac 10621 tcatatacat tagactgaa aatttgcctg tcatctc atgcagctaa atgcaattgt 10681
 ctatggcgag atacactct attagagga ttagactact aactatagc aaacttga 10741 cctggtagc taattatgc
 agggttcata ttctctccc tctcagcat ctgtaactgt 10801 ggcaagcca ttctcaggag ttattcccc aacataatca
 taccctgtg gattaggagc 10861 agttaaagc gtctgtat cagagacaca tatgtcccac agccgtctc atccaaagc
 10921 caccgtgggt gattaagact cactgatgg actacctctg aataggctg agtgaggtg 10981 atacactca
 gctgagagaa atcaggtaa gggctgaga aaatcagatt ttgaatggt 11041 ttatcatacc atcaggtctc ctttaagt
 ctgggtcat ggatttca caactgacc 11101 acatagctt tggagctg gctcaatcc ttagtctgag attaggggt
 atataaag 11161 agatgaatgc atgagctga tctcagagaa tctctttac tggatttca taatgactg 11221
 ctgcataggg gctgagggga aagcagatc aagagcatt ctgtaagaag aagaaaact 11281 tccctctat tctctcaa
 gaaaatgaat agctgagcac caagagcca aatactttt 11341 taaaaaac atctttat gttagagaag acaggtgag
 acgaaaaaca ggactctga 11401 aactgttt atagcttaa tctaggaaga aattcggca ccattctga catcattc
 11461 agagctgcc ttatctga gagcttca gatggctt tctgattt acatctgcc 11521 agatgaagc
 aaaaaggtg atgaaacaa aactattaga ttagtctcc ataactctg 11581 ctgacttta gaatcatctg gggatctt
 aaaactctg atctgagc tccatcccag 11641 accaattgaa ttagatctc tgggggtgg acctgagcat tggatgct
 taaaagtcc 11701 ttaggactc taatgtcag ccaagctga gaatgactga ggtgatgt ggccaagaca 11761
 ggtgagcca agatgtaga gccctactg ttgggaag cagaagccac aaggaggag 11821 ggggggga
 ggagcagat ttagcattc tccacacag ttgggggt tctgatcaa 11881 aataggctg gtagcttctg ctccattt
 catgaagtc ttatctttg tccacagca 11941 cctggctca gggcaatg caatctgatt gatgaattt cagtaagaaa
 ctgagcacac 12001 ttgctctca gcccagtg ctccctgt tccaaact gcccaccag tacaggagc 12061
 tctcaccaa ctggtgggt taaagaagc ggctctgccc ttggcagga gccctcagc 12121 tcttggccc tctctgac
 tctgtgggt aagctccta atttgggaa ctgtaggaa 12181 gatctaaact atgtctca acagtttat cagaataaa
 gttacttt gacctcacc 12241 tctctctc ctgtggaag gctctctc tccaaagag actctcagg gttctctta
 12301 gagtctgt atagctcaa agatcttt agaccagca ttacagagga tctcaagaa 12361 atgcacaag
 ggaatagaa gtaagaatga gagcaata ttagatagta aggaagat 12421 ttagctgtt tcaataagt aattaacct
 aatccaaag tctctgact agttatagca 12481 atagctacc acctgctcag gaaaaaaaaa gtaaaagact gagctgcaag

atagaaagt 12541 tgccgaatt ccacgtact caaggactac tatggagat tccttggcc caatgcagag 12601
 acatgtactc tgaccacca tggcccaat ccctctacc caccctcagt gattcctcct 12661 gggacctcac tacattgagt
 tcttacatc cccactctt tgggggaaa tataaccctt 12721 ctgctctct catgatgta aaaatattta gacaattact
 taaaattac aacaatctc 12781 cacataatg atctcacta tgttctgt gagctctgt atttttct attatcatc 12841
 atgctgatg ttaagaaac tgagatcag agaccaacat gcatagtaa tggcaaac 12901 agatgaattf taaacttcc
 taactccaa agccacatcc tgccaaccc gccatgctc 12961 cgctcagta atgctggct gtttctcc ccattggccc
 ctctacccat tgtcttga 13021 tggcactg tattccaact gcctgagact cctggtaat gccattact acagacttag
 13081 gttgaattf ctaggattf taagattgt aggataag atactactg tagactggaa 13141 tcagcaatg
 ataaaagt acaaatf cagaataaa tataatagaa aacccagca 13201 gatagaagta aatgaatg taagacaat
 gaatgaaag ccataactf agaaatca 13261 aataaacac agattaatg cagacaataa agaacatac ttacagta
 gtaaaacac 13321 ttttactf attctatta cctccagta accttttt ttttttt ttagacaag 13381 tctcgtgtg
 tctccaggc tggaggtag tgatgtatc tggctcact gcaactctg 13441 cctctgggc tgaagatt ctctgccc
 agcctcctg tagctggga ctatagggc 13501 ccactcgc acctggctaa ttttctf ttttagtag acggggttc
 acctgttg 13561 ccaggctgt ctgaactc tggctcagg tgatccacc gcctcagct ccaaatg 13621
 tgagattaca agcgtgagc accaagccc gctgtaacct atgaaata acattactg 13681 acatgtgaga caaattf
 gtaagttaa gatttatg gccatcag ctcccact 13741 tctctccc aaaaagta ttgagtccc atgattgccc
 taagctct gtagactct 13801 gagaatgta agagattg aggatactg tcaacaacc cagaatcag cagaagt
 13861 ttgaaatgac cagccactg ggagagctat gtagcatat cattcagat gggctggc 13921 atgtttaa
 acaagtga ttgaactf atagttga acaaaaaag atgttct 13981 tctcacagt tcaatttt ttagattg
 ctgagctc atccagat actccacca 14041 tctggaatg tgacagtac cgtaacagag aaagattg tggagctg
 acactgcaa 14101 ttaattcgc tgactggaa ctgacacatg ccactccac ttatattta ttgccaag 14161
 ctgttacac agccactc aactcagag aggtcaagat gagcaatc taccagagc 14221 tatagatgga tgatgacac
 tcaattat cacaattf ttattgta taaaactc 14281 aagaaggaga ggtactctat tgaggaata ggcatagaa
 aatcagagg aagtctaa 14341 agatgacta gattfcta gatggcatt aagaacatt ccaagtaat gaacagcata
 14401 agcaaatgca tgaagaact atgtgtcc tagtacagac gatcgtgag agtgtgagg 14461 agggaaaag
 taagctgga gaggaggca ggaaccagaa caggacagac tgttctc 14521 gtcaggcagt taagtctat tttagcaa
 catgaacct ttaaggaag gcaagcagct 14581 atgtgacag acagaatg gattggaaga aatcaaaag
 agaagtggg accagtata 14641 aggtcctc aatattggg gatccaaacc aaagcactg cagagaaata
 gaaaggaag 14701 gaaatattc caaatattc aaaacagaa ccaagagaac ttgatgacag aagatgacc 14761
 caggttcta ctgaatgac agttgtaca ttctctgaa taaggaatac agaagaaaa 14821 agttgagag gaatgaaa
 ttattttaa tcatgttaa ttgatcact tgtggaacat 14881 caaccagaga tctccatcag ttacacaaat tttaggtt
 tgagagagg ctgaggtaga 14941 ggcagagaag tgggaatcag cagattagc gcagtagtg gaaccatac
 tgaatgag 15001 attcccag gaggggagt gaacaggaag gtagacaag gctgagtca gtgctcata 15061
 cctgtaacc cagcacttg gaggctgca gttgtagat cacaacaag atcaggatt 15121 caagaccagc ctggccaaca
 tggtaaac ccgtctac taaaaaaca caaaattag 15181 ccggcgtg tggcacacac ttgtaatcc agcctcagga
 ggctgaggca ggagaattg 15241 ttgaaccgg gaggcagag ttgactgag ccaagatct gccattgac
 tccagctg 15301 gcgacagac gagactcct cccaccgac ccctaaaaa agaaagtaga caaagatg 15361
 tctagaaaa cactaatg aatggtaga gaggggagac ttgtcaagga gatcagggg 15421 agagctgag
 aggtgaaac ttagagata gactcacc aaggaagta cagcaacag 15481 gcctaatg cacagagat tcaatgaga
 gactggaa atgttctf gaattaca 15541 gccagaacat cacaggagac cattccaaa gcactctga tgaagtgtg

gggaaggag 15601 gtcctgaag gagctaagga gggactggga gatcatgacc cagagataag tgttcaggt 15661
 ataaaaggga aagactgaga tcaggaata gccacaggat ccctaaggcc aggttcggg 15721 tgggtggg
 tgtgtgtg tgtgtgtg tgtgtgtg tataaatgg gaagacctg 15781 agtataatc tgtactaaga agatagagca
 gtagagagga aaaggctgaa gacagatggg 15841 agggtaaata gtgaattaga aaggtctgtg caaagatgag
 aaagatgag tctgaaagca 15901 cagggagaag ggccagcctt ggacaggaga aaacattctt ttaactaaga
 ataaaggaa 15961 ggttgggtat acaccacaaa gaaggtgtag atgggtggca atggagtctt gtcaagttga 16021
 gggcattcca tgatagcctc accttctct gtgaaatgag agagtttagt ttacaagata 16081 ttctgagca cttcataagc
 caggttcata gactgaaaga agtggaggtg gagtgtgata 16141 ggtccttaag aataggggaa gtttgaata tctgacaagg
 gacagagagg aaaaaactag 16201 aaaaggcttt gcagaatgtg ggcccacaga tcagaggcta aggggtcccc
 atttgtcag 16261 gagagtaagg gcaggggagc aaggtcaca geccaaaata tagagccctt caccaaatga 16321
 ctgaggagg gcagcttcc tatgagagca tcctatcac tgttttact ccgagtcatt 16381 aactacgac ttactcagct
 ctgttctga atagcagact cgagtaatga gggatgaca 16441 gcctctctt gcatgccaag gtatgcagcg tggatttctt
 ttttctctt ctctctctg 16501 tggcttagt gcctctgtt ctgctaccag gatagagaac ccagtgacta gtttctta 16561
 gctctctt tctgactagg tatctgtca gaaattctg ctaccagac tteatggaga 16621 gggaaatcaag ctttgaatca
 ggttgaaaa agtagagctt aatatata ttacaaaatg 16681 ccaactcagc tcttagggtt acctgtatc tataccacaa
 ctgacttct tttagaaagc 16741 accattaccg aagtaatccc ttcttggga atccaccaa aaaggttatt cccattatc
 16801 cccatctcc aaaataaaa agaaaaatg gtgtgcttag agatgttctt ggaagcatga 16861 gctgtaatac
 tgaacata gaagacgaac taacagattg cagggtatcc gtttggcaaa 16921 aaactatgc agttatctaa atgatagta
 tgaagacaat atgtataaca cattatattc 16981 tgagtgaaaa gaacagaagg tgattcaaa actgcattgg gataatagta
 atataggaaa 17041 tagtgagatg acaaaagatt tcaaaggaac aaaaataag aaaaatttg cttttatat 17101
 tggtagcgt atgggtgaaa ttccaattt aatttaatt tcatagttat aaaattgtc 17161 ataaaaaag gtccccata
 gacagttggg ctttgggaca aactaacaga aacagatgag 17221 gaagaaaatt catcttctt caatccctt tctctgta
 aaacaaaaca aaaaagagct 17281 ttgcatgtt caggtgtgca acgaattctt ttccaaatc tggaacttta catctgctat
 17341 taacaggag tcagttcca tgaacatgt tgacaatccc ccaagtgtg ttgaataatt 17401 tttttaatg
 aggagattg aattccatt tcaattgcca acctgcctt tcaacttct 17461 aaaaacaaag taaaacaaa caaaacaca
 ctgggtccta tcacccctc ttgctactac 17521 tattttatct ccattgcctt gaattcttc caaacttct tccaccagc
 tttgattgt 17581 ttccagtcgg gtttattgag gcataattta cgtacagtaa aattcatctt tcttagattt 17641 agaggtctat
 gcattttgac taatgcatat tggcttataa tgactaccac acaaaagata 17701 tagaacacac ccaactacc cgggttctc
 ctgtccctt ttgttccat ctctctct 17761 accccaacc ccttggcaac cactgatctg tttctgtc ttatcattt
 gcttttcca 17821 ggatgttga tataaggaat catgcagcat gcagcctctc gactctgact tcttccagtt 17881
 agcacagta ttaagatct atccgagta ttgtgagtag cagcatctt tttattgctg 17941 actagattt catcacatgg
 atgggccaca actgtttat ctgtcacct gtcaatggat 18001 actaagtgt ttccagttt tggcaaatat gaataaagta
 aacatttga tacagattt 18061 tgtgtggaca catgtttca atctcttag gtaaactg agcaatggga ttgctgggtt 18121
 atatgttaag tctatgtca gtttctaag ttctgaaaca atggatctc tatatgcaaa 18181 aatacaaaa taacctgac
 tcaacttgt accatacaca aaaaataacc tgaagagat 18241 cacaggtgta aatgtaaacc tagaactaaa aactcaagg
 agagaaacat agcagaaaat 18301 atttgtgacc ttgactagg caaagactt ttagattga catttgaac atgatacata
 18361 aaaaacttg ataaattgga gttcataaaa ataagaacta ctctcaaaa gacactgata 18421 agagaatgaa
 aafacaagc acagacagag aaaaatttg tgaattctt atctgataaa 18481 gggtttgtat ccagcatgca taaagactt
 tcaaaacta ataataaaca atcaataag 18541 aatgcaaaa aagatacaaa cacatcatc gaaatgacct atgaaaggca
 aataagccca 18601 caaaaaat ctcaatca ttgacactt gggaaatgca aatataaaca aactgagat 18661

aactacata tctatfaaat ggctaccact taaaaacct gcaagtgcc agccagaatg 18721 tgaacaagt aggactctet
 tacattgcta ggggaaggt gaatgtaca gccacttgg 18781 aaaactcc gcagcttct atagtacac ataggacctg
 gggtagagg atggattgac 18841 tgaagggg caaaactcc tggtaggggt ggggaaagt tttagaaggg tgaattgt
 18901 ctatatctg attattgtg tggttacaca actgtctga ttgtcaaaa ctacagaac 18961 tctactaa
 aaaggtatat tttatgctc tgctaattt acttfaatct taaaatagg 19021 aaggaaaaa taaatcaat gccactgtc
 gacttgggc aagtactc acttctctg 19081 gccttggct ttgaaatct atacattaag gataaataa tacttctc
 atactgttag 19141 aaftaaatg gctaattt gtttatata tataaagtc ttggccgggt gtgtgactc 19201 acacctgaa
 tccagcact gtgggagcc gagtgggca gactctga ggacaggagt 19261 tcaagactag cctgtcaac
 atggtgaaac cctgtctca taaaaatac aaaaattagc 19321 tggcttgggt ggtgcgtgct tgaatccca gctactgag
 tggctgaggt gggaggatca 19381 ctggaactcc agagtgag gctgcagtgg gctccacca ctgctgggt
 gacagagcta 19441 gactccatc cgaagaaaa atagtaact gaaacatagc aaatgttta taattattg 19501 cttttttc
 ttattgtat tacttgact attgctgtt gaagaagtt ggtgataatg 19561 gagagaaaag ggcaattagg ggtctgggat
 ggtttaagta tgaggagacc gagacact 19621 gactcagat gaagaaatca aagataagag aatgaaaga
 agggaggta atctgaacg 19681 cacagacaaa gttatgttac taactggca tggctgtgt gttgataaa ataactcct
 19741 ttaactgtc aatagtaat caaacttt ctggagacca gaagtact gctggatca 19801 tgacaactc
 tccagatc aaaaattca aatccttt ctgtgtga atcctaac 19861 taaaagaaca gagagacaa gcaactac
 ctccaacat cattaagtg acaactca 19921 gtattattt gaatgtctg ctctcagct caaccaagga aagtcaat
 tagtgtgtg 19981 cagaaacag aagggtgta cgaggtct ggctgtcat tacagactg gggattttg 20041
 ataaaaaga gaagaagaag aagaacctg ataaagtga aatagcaaa gcagggata 20101 gtctctgct ggtcatgt
 ctcaaacag tgaaattc agagattca taagaattaa 20161 actgctcac atgacaattt atttactt ctgctttc
 caggagcaaa atcagtcaa 20221 cttctctg cttgtttc aattgtgaa caacctcaa ttttaggaca gctaaact
 20281 agccacccta tcagagatga tgaagtagc atcttttaa cagtgaggga gatgaatga 20341 atcagggtt
 gttgtttg ttgttaata actgtagta aaaaccaat caatagctga 20401 ctgagttaa gggaggctc agaagcagg
 ttattgtat atagatgta ctgacttat 20461 gatgatgta ctcccgata aacctcct aagtgaat atcttaat
 tgaatgct 20521 ttaatacac cgaactacc gaactcata gcttagtca gcctactga aatgtgca 20581
 ggacacat tgcctacagc tgagcaaat cacctggca cacaggacac ttagagat 20641 cggttctg ccctgtgat
 gctgtactg actggagct gccttagt ccttacc 20701 gcattgagag ttcttctg ctattacta gctgggaaa
 agacaaaaa tcaaaacta 20761 aagtgcggt tctaccgat gcttatact tcagacat catgatgtg aaaaatgaa
 20821 ccatctagg ttggatca tctataaga cgactacac tggggaagt gtaactgc 20881 tatgctccg
 gaagatggg catagtggc aactgcaat cctgacaaca ggagtcagc 20941 atctgcacc ttaacatcc acattgacac
 taccacagc ttcaaacag agctgatg 21001 atgtttgga tctctcct gcccaatct catgtcaat cgtatccc
 agtgttgag 21061 gtgggctg gtggaggtg atgggtcat ggggagag ttctatgaa tggtttagca 21121
 cgtccccct ttgtagt atagtgtg agttctatg ctagctggt gttaaaagt 21181 gtgtgacc tccctct
 ctctctc tacttgcc atgtgaagt ttgctccc 21241 cttgcttc cactgatt gtaaatcc cagagctc
 ctagaagct aatgtcca 21301 cgtacagct ggagaactg gagcaatta aactcatct cttttaaat taccagct
 21361 caggccggc gcgtgactg acactgtaa tctcagct ttggaggct caggcaggaa 21421 gatgattga
 gtcaggagt tcgagacc cctggccaac atgtgaaac cccatctca 21481 ctgaaaat aaaaattagc caggcatgt
 ggcgggtgcc tgaatccca gctactggg 21541 aggtgagc aggagaatc ctgaaactg ggagcagag
 gttgcagaga gcaaaatg 21601 agccactga ctccagctg ggcaatgag tgagacctg tctcaaaaa tatatatata
 21661 ttaccagac tcaggtatt cttactga gactatgaga gaatgacta atagctga 21721 agaatttat ttttttta

aaaaactttt acgtttgggg gtacctgtaa aagtctgta 21781 cataggtaaa ctctgtcat gaggattgt tftacagatt
 cttctctct cctcccctc 21841 cctcccct ccatctcaa gaagatccca gtgtctgtt tttctctt tgtttcgt 21901
 agttctcatc atgtactcc cacgtataag tgagaacatg cagtattgg tttctgtcc 21961 ctgtgttagt ttgtaagga
 ttagatgccc caactccatc tatctctctg caaaagacat 22021 gatctcattc atttttatg ctgcatagta ttccatggg
 tatatgtacc acattttctt 22081 tatccagctc gtcattgatg ggcafttagg ttgattctgt gcttcagaa ttgtaagat 22141
 tgcgtcaacg aacattctgt tgcctgtctc ttatagtag aatgatttct attctctgg 22201 tagtaatggg attgctggg
 caaatggctg ttctgtctt agctcttgc agaatcacca 22261 tactgttcc cacagtggft gaactaatt acactcccac
 taacagtga taagtgtcc 22321 ctttctctg caacctgccc agcctctgt atctttgac ttttaataa aaaccattct 22381
 aattagtgtg atggtattc attgtgtt ttattgcat ttctctaat atcagtgat 22441 ttgactttt ttctctgct gttgctgca
 ggtacatctt cttttgaaa gtgtctgctc 22501 atgtctttg cccactttt aatgggggtg ttttctctt gtaaatftaa gttccata
 22561 gatgctggg attagacctt tgcagatgt atagctgca aatatttct cccattctgt 22621 aggtgtctg ctactctt
 tgattgttc ttftaccatg cagaagctcc taagttaat 22681 tagatccat ttgcaattt ttgctttgt tgaattgct ttggtgtc
 ttgcatgaa 22741 atctttgcca ggtcctatgt ccagaatgat attgcctagg ttgtctta gggttttat 22801 agtttggg
 ttacattta aatcttaat ccatctgag ttgattttg tgtttggt 22861 aaggaagggg tccagtcca atattctgca
 tatggctagc cagtatecc agcattatt 22921 atgagtaag gagtatccc tccgttctt gttttccca ggttttga
 agatcagatg 22981 gtttaggtg tgtggcctta tttgggct ctctactg ttcaattgt ctatgctc 23041 gttttgac
 cagtaccatt ctgtttgt tactgtacc ctatagcata ttcaaatg 23101 ggtaacatg atgctccag ctttattct
 tttcttaga attacctgg ccatttggc 23161 tcttttgg accatatgaa gtttaataa gtttttct tagttatgt
 aagaatgctg 23221 ttgtaatt galaggaata acatgtaag atattgatt ttctatcca tgagcatgg 23281 atgtttcc
 atttttgt gctctctg attctcaa gcagtgtt gtaactata 23341 ttgtagat tattcacctc ctgcttagc tttactca
 ggtattgtat tcttctgta 23401 gtaattgta atgggattgc tttctgatt tggcctcag ctggtattg ttggtgata 23461
 ggaatgctag tgaattttg tatctgaga cttgctgaa gttattatc agctgaagga 23521 gctttgggc tgactagg
 ggtttttta galatagaat catgtctct gcaaacagat 23581 ttatttgc ttctctct cctactgga tgcctttat ttctctct
 tgcctgatt 23641 cctggcccag gacttccag accatgtga ataggctgg tgagagagg cattctgtc 23701
 ttgtccagt ttacaggag aatgtcca cctttgccc atcagtacg atgtttgg 23761 tgtttgca tatatgcta
 ttattttt gagggtgt ccttaatac ctatgtatt 23821 gacgtttt aacatgaagc agtlttaat ttatataaa gctttctg
 cctctgtga 23881 gatagcatg tggctttgt ctttagtct gttatgta tgaatcat ttgtgatt 23941 cctatgtg
 gaccaacct gcacccagg gatgaacct actgattgt ggtgtttg 24001 cttttgata tactactgga ttactgtc
 aagtatttt ttgaggatt ttcaattg 24061 gttcatcac gatctggcc tgaatttct tttttgtg tctctctc aggtttgt
 24121 atcagaatga tctggcctc ctagaatgag ttggggagga gttctctc ctcaatttt 24181 ttggaatag
 ttctgtagga atggtaccag ctctctta tacatctgt agatttggc 24241 tgtgaagcca ttagtctct ggattttta
 gttgtaggg tattttac tgaacctca 24301 aatagaccga taatgattt agaagtgag tggttttt cctgtccag
 tcttgggaag 24361 gtgtatgt ccaggaattt attagctct ctatgttt ctatgtgtg tgcataagg 24421 ttctatag
 agttctgt ggtttttt atttctgtg gatcaggt aacattct 24481 tcatcttc ttttttt ttttttt tttttgaga
 cggagtctc ctctgtccc 24541 caggctggag tgcagtggc cgatctggc tactgcaag ctcccctc cgggtcag
 24601 caattctct gcctcagct cccagtagc tggactaca ggcgcccgt accacgtcc 24661 gtaatttt
 ttttttt gtagagacgg gtttcaccg ttttagccag gatgtctc 24721 atctctgac ctctgatcc gcccctc
 gctcccaaa gtctgggat tacaggctg 24781 agccaccgc cccggccat ttctaattgt gttatttga atctctct
 ttctctct 24841 tattagcta gctagtgcc tatctatt attaatttt tcaaaaacc agctctgga 24901 ttctgtac
 tttgaatgg ttttctat atcaatcct cagttcagct ctgatttgg 24961 ttattctgt tctgtgcta gctttgggt tgaattgt

ttgcttctct aattcttca 25021 gttctgatgt tagtttgta gtttgagatc taacttttg atgtggacat ttatgctat 25081
 aaatttaact cftaacactg ccttagctgt gtcccagaga gtcctgtag ttgtatcttt 25141 gttctcatta gtttgaaaaa
 acttcttgat ttctgtctta atttaattat ttatccaaag 25201 tcattcagga acatgttgtt taatttccat gtaattgcat ggtttgagc
 gattttctta 25261 gtcttgactt ctattttat tgtaccgtgg tctgagggtg ttgatatga ctttggttct 25321 tttgcatttg
 ctgaggattg ttttatgtcc aattatgtgg ttgattttag agtatgtgcc 25381 atgtggtgat gagaagaatg tataattctgt
 tggtttggg tacagagttc ttagaggtc 25441 tattagatcc atttggcca atgttgagtt cagatcctga atatctttgc
 taatttctg 25501 cctccatgat ctaatactgt cagtaagca ctgaagtctc ctactatctat tgtgtgggag 25561 tctatgtctc
 tttataggc tctaagaact tgccttatga atctgggtgc ttctgtgtg 25621 gatgcatata tatttaggat agttagatct
 tcttgtgaa ttgaacctt taccattatg 25681 taacgccctt ctttctctt tttttcttt gttggttga agtctcttt gctcgaatt
 25741 aggattgcaa cccctgcttt ttctgtttt ctgttctt gtagatttt cctccatccc 25801 tttatttgg acctatgggt
 gtccttcat attttatct tatctateca tccagccatc 25861 cagccatcca ttcatcctga tcaattttaa ccaataagga
 cttttaaaag cgcaaccaca 25921 acaccattaa cataaccaat aaaatctata acaatgataa aatatcatct aatactcagt
 25981 ccatgtccaa tttccctcg ctatctcaa atcgtctct tagaaatggt ctgttcaaat 26041 gatgacat
 ggacagagga agcgcaacct cacactgtgg gactgttgt ggggtggggg 26101 gaggggggag gtagatcatt
 gggagatata cctaagtcta gatgacaagt tagtgggtgc 26161 agcgcaccag catggacat gtatagtat gtaactaac
 tgcacaatgt gcacatgtac 26221 cctaaaactt aaagtataat aataaaaaat aaaaaataaa aataaaaaag tgaaaaaaga
 26281 aaaaaaaaaa aaaaagaat ggtctgtca aatcacaaac cagattcaga aacaatagcc 26341 atacattaca
 ttttataat atgtctctta aatttcttt aatctattac agtctttgga 26401 atttttatgt ctctgtttat ccttcaattt attaaaaaaa
 aagtattttt gtattcattg 26461 aafagacaat gcttcagaa aagtaaaaa aaaaaaattt agtacaaaaa ggtacatagt
 26521 gagctgttcc ttatctccc ttcccagaag caatgttacc actttgtac aaatagtctc 26581 tgcctagaca
 cacatgccag tcctaaagt ggcgtgaaca aggtggttaa gagtgagaac 26641 atgaattcaa attctatta tgcactcac
 taagtataaa tcttggcat ggtacatgcc 26701 tctgtcctc agttttaat aatggtacct acctcatagg gctgttga
 gaattaaatc 26761 agataagtgc taaataact attaatattt attattatc acattccctt ttggctttt 26821 tcccataatg
 cagagtgtg cacatagtc ttcaattatt tggctgttt ttcaacctca 26881 catcacattt tgatgaataa ttccatacat
 gttgttatag atttcttca ttcttgtaa 26941 tcaatgacta atattccatt gtatgaatat gctactgcta aacatgtacg ttatttcaa
 27001 cctcttatta tcaagaaatg ctgcaatgaa tctcttga atacttttag ggattcatgt 27061 gcaaaaat tcataggata
 aatctctgaa agttaaattg ctgagctaaa gggatgtgc 27121 attttaatgc ttatagatt gccctgctgc ctcaaaggag
 gttatacaa ttactctc 27181 caagaaaaat gcacaagggt ccccttcc ccatacccta gtaaacacag galattgcta
 27241 aatgcttca tctttgtaa catgatgat tgaanaatggt atctcaaat tttaattgct 27301 attttctga ttgtgagaag
 ataaaggaaa ttagtagcaa ctaaacatca gcagtcaaat 27361 gacctggcca tgactcctga gtgaggacac tggtaaacac
 catcaggatc caaacacctc 27421 tttattacg aagaggatgc tcctattgg atagactaa gcttattca tttatgtaca
 27481 tatgtagta gtttaattaca tccagcggtg gcaagggtct tttctgacc caatgaaact 27541 ttctctctg
 gcccttcc agcatgtgtg caggagtaga gtttgggtgc catgaggcat 27601 gcattgtac agatgactac ttactctcc
 ttgaaacatt ttttccatt tgcctccctg 27661 ctgtctact catgggtctg ctctaatc acaaatcaact ctttcccag
 tcttctgtg 27721 tgggtttct cctctctgt gctttagac atgggggagc ccagggtct ctctctgaa 27781 ctacagctc
 tcctgggtt catctcttg gtagtctgt tccaatgggt taaataacta 27841 gggctaggac tagggagag tcaatgagc
 acttagcaca taaagttaa gaaacattc 27901 ttatcaggc ccatgcaagt gcaggactgg ccctggaggg tgactaccac
 cttactttt 27961 ccacctagg cacctgttt gccttacct agccccagtc ctcttaaca cccagctt 28021
 ctccctggac ctccagaaac afaaatctta ttgacattt ctactggag gtttaaggt 28081 aactcaaag taaatattct
 aagacagaac tctgcatca ctcccatcc tggggccca 28141 gcctgtctct tctactagtc tatctcagt aacagcatca

ccatttattc agttgctcag 28201 gacaaaaaat ttgaagtaat ccttgactct tcttttttt tttttgagac ggattctcac 28261
 tctgttcccc agctggagtg gcagtggtgg gacctggct cactgcaacc tctgcctcct 28321 gggttcaagc aattctctg
 cctcagttct ctgacctcgt gatccactcg cctcggcctc 28381 ccaaagtct gggattacag gcgtgagcca cgcaccccg
 cctggattct ttttttttt 28441 ttttaacaag tctatcttc catctcaaaa atgtatccca aatctgacaa cctctccac 28501
 cgtaggccag cccccatctc tcccctctga aaatagcctc ccttagatct ctggacattt 28561 gttcttcccc accccctgt
 gatcactatt cagcattcag aatgatcttt taatattatg 28621 aaggagactg ttttctctc ctacttaaaa ttctctagt
 gcttctaataa aaatttagaa 28681 taaaaagcca actctcgcct atggtcacca ggccaggatc cagtgggtac aacaatctgt
 28741 tcccagcaca ataatccac ttctgcctcc ccaccattca ccaggctcca ctgactggc 28801 tcatctctgc
 ctgattgtg cttctttcc ctggaaagt cttctgtag atctttaaag 28861 ggtgatttcc ttctcaaat tcagggtgca
 gctcgtttca cttctctgac catgccatc 28921 cactcagaga tcaactcaaaa tcccattacc ctattttatt tctccatcat
 atgtatcact 28981 atctgaaact atctgtgtg tgatgcaggc tattttctg accccttcat gggactccca 29041
 acaggggtac cccattact cagcctgcc tctcaacct cttgcaggag ggagcacacg 29101 agtgaacgag
 tgagggaacc agctggctgc tttagtctg tgaggagtaa actccatgca 29161 ggccctgcag cagcaaccag
 gtgggggtgc ctgcaacccc agggcccccag aggggtgtgt 29221 acaatgctct cgtagctctg ccatctgtgg acagcagtt
 gttgtcagct cagtgggccc 29281 tttgcttcat catgtagggt ggctgccctc tgcctgtgag ggcaaagggc cagggtgaca
 29341 gtcttttgg gtaccacaa tttgtcact ctgaattct gttgtgtcc caagaagaat 29401 ggggtcacac
 agatgaactg aaggatggtg aatgcagaga attagcaatg aaagtggctc 29461 tcagcagaga gagaagctga
 aaaggaatg ggaaggcag gtcactctc cctgaagta 29521 agtcacatct ctcaatgct cagccacct ctctgaagtc
 aagtctctc tctctgatg 29581 ccagccact ctcctctca ctggctgagt ctgggttatt tataggcaga ggatagggtg
 29641 tggggcaggc catacataat tttgaaaa gcaacattct attgtaaaa agacattatt 29701 cataaagaac
 caattgggaa agagcgggca cacaggatg gaagtctca cttgggctg 29761 caggttcag gctttcagc tcaaaagtga
 ggttttcca gggacctgcc cgtctgct 29821 aaaatttca cacttctgc atgataccg ctggataaca gctctctat
 aaagttcagg 29881 ggcttaaac aaaaattac taattcacc ggacagttct tgatagggtc tctcctaact 29941
 gttgcagta catagcaact gggttggagt catctttt gggctgaca tccaggacag 30001 cttcttccct tgtgtctg
 gtccctcagt gctcctcag gcagccttc tctccagaag 30061 agtagcctgg acttctggc aactcaagct tccaaaagaa
 aaaaaagcag agactctgg 30121 ttctttatc aaacaggct ggaactggca caatgtact ctctgccat atcaggagg
 30181 tcaagcaat cgaaggccaa tcaagtca aaggcattg agaaaaatga gaagtgtcac 30241 ttaagtga
 agtgacacat gcgtaaaagg gggaaaagca ttgattgtg ccaattttg 30301 agataagcta tcacgtttat ttgttttt
 gcttctaata ggtctgtctt ctcccattag 30361 gttataagct ctgtgagaca acaggaatct tctcatctt tttttatggc
 tctactcca 30421 acactagaa taatgcctgg cacatagtag gtgtcagtg aataactta gcaactgata 30481
 catgtttggg gaactaaaat gaacagaatt aaactcccc agattgtcc tccagattt 30541 gctgatcca agcatgctga
 tccctacca gatgaagaa gccctaaaat gtagggttc 30601 gcttctctg caaacaagaa aaactgcc tgaacacaaa
 atctagaaat agattggcg 30661 tgtttctac atgaaat tcccgtagt accagaat attttccac agctttgtc 30721
 tacatataa tattgaagtt gactgaaaat atctccatc ttaactctg gtgtagacta 30781 gaaacaattt tttgtaaca
 aagtaaatat gaaaactcc taatattga actcccaga 30841 tatcccaga tatctcaaaa cttaaaatatt cattgcaagt
 taagataaat tttttaaat 30901 gactaccgag aaagtcatt aaaggctgg ttattaaaat gtacagattt ggggtataaa 30961
 gccagaactt atttgttaa atcattacat atgaccaagc acagaaaata aattacctca 31021 aatctctct ttgctaatt
 ttactgtaa actctataaa atgatcctat ctftaaacct 31081 tttgtaaac ccttataag tttagaagtg agaagtatt
 catcagaagg attttagta 31141 ttttgaat taaaaagag agattgatt tttaaaata tacttcaga ctactgtaa 31201
 tgaactct tctaaccta gtttgtct atctcagtt ttccagatt tgcctaaagc 31261 aatcccagtg agcatccag

tcaatgcat tctctctct gccatcctta ttgtgtaac 31321 catggtgggg acagcctct tcatgtacaa tgcitttga
 aaacctttg aaactctgca 31381 tggccccta ggctgtacc tttgagett catttcaggt aagfacaaaa ttctacct
 31441 gaagacaaat gtgctttca atagtcaaa aagaccgtct acctaaat atagttataa 31501 tcttaacata
 tatacatgga tgcacactgt agtattatac ataatacaa aaagtgtgga 31561 aataccacac ttgctcaaca gtagggaatt
 caataaatac tttatggaca tctatatgaa 31621 taactgtgat gctgacatta aattataft ttgaagatgt aatcaagagg
 ataacgcct 31681 gtctcaaaa gttacatggg aaaagcagta tgaactta taaacatt tgaacctaa 31741
 tttgattata tatataaat atagggata tacatataa atacatata gtatatgg 31801 gggctatata tatatatata
 tgaagagat agatagatag atagatagat agatagatag 31861 acagacagac agacaataca gactccaate tttgtgctg
 ggtgtctct gacctgac 31921 actatggggg acctttatt ttgctcatac tttcaatat ttctagtgt tcaataatgt 31981
 gctattatt atacataata afaaaaaata afaaatggca tcaaaaaaga gtaaaggcc 32041 agtgttccgc ccacatgta
 gcagccatat tcaagcctgt agacactttg tgtagcctaa 32101 tctaggtgt atctgggcaa ggataaact taaagccaga
 aattagtta tcaataaaca 32161 tgtgctact aatagctagg gctgatgga aagaatataa aaccagct gtgcaaatg
 32221 gtcttacta tctgcaagt ggagaaggag aaagacgaga aatgaaaaa tgtgtgata 32281 atttatatt
 agctgttct taggagatct ctgactcac ccactctaa ctttgcaaaa 32341 agatcaaca cttgtcaga ttctgggag
 gcaagtaatt ttatgatgg ttcatggag 32401 ggatacagaa cgatacaaac tcaacaaag caaacaatgt aatgaaatc
 tctattgac 32461 tttttttt tctctgaag ttgcccttg gctgccagct accaggcacc aggtcaagg 32521 tactttctg
 ctctgacac tactccctc tctacataa tcaacccca accaacaag 32581 tgtatagat tctctctta taaaacaaag
 gctgtagt aacaggagt cactgacgt 32641 gtagcctctg ttattgta cttgtcaca ctgctaggg tctacccca
 tccacattt 32701 gtaataca tttaccce atcaatgta gatctctca gtaggaltc tctaattt 32761 ttcttagat
 ttgcacaag tataataac agtttaaat tgtacagatg attatctat 32821 aacagaagag ttaagcct ttacatctt
 gtatctaa cgaagcatt cagcatgaa 32881 ctctgtacac agcagacaat tcaatgaa ttgctgact tgaacagca
 agcctagaaa 32941 ggagatgta actggtcac ttgacagaa caggttcag caatcagaat tcatgaca 33001
 tggactgtt agaacaggcg cttggaagca ataggacatg agccagtgtg gagagggtg 33061 gaatatcata
 aacaagggc aaggccttg caatcagagc tgaagagca agagcacagg 33121 ctagggtgt gggcagactg
 aatgagaaag ttttcaatc acatgtgaa gtccagatga 33181 gaagagagag ttgggattc ttctgtcac caaacatca
 aaaccaaca ggtggatccg 33241 ggtgtgtgc tttttactg atgacatta cacagaatt taacagaag aatgtaaagc
 33301 agtggctc aaactggagt tccagatga gcagcgtct catcatctgg aaactgata 33361 aagcagaaa
 ttctagcc ctacccaga cccactgaat cagaacttg ggggtctgg 33421 ggaagatgc catctgtatt ttaacaatc
 ccctcagga gattctgagg ctgctcaag 33481 ttgaaactac aggtagtgg tcaacaggt gttgtgac tgacaacaa
 aaagagactc 33541 cgagtaact ccaagatgt aatgtcagaa agcagctacc acccctagg cttgggggaa 33601
 ccaacaaag agttggcat tgcagaacc tagaatctg aggagaggcc ccagagcatt 33661 gtgtcaga cttgaggac
 ttggactgg gacacatga ggggtttctg ggtgtgggaa 33721 agggctgaa actcccag tctgccacc
 agggagaact acaagtgaag tgaaggtgt 33781 gggccttct ccttttct ttctgtct ctctcccc ctggtgctca
 ttttgacag 33841 aaaacagctg aaaagcaga actagtgg ggagcttga cctggcatca taaagcagag 33901
 aaaagcaaag ctggagtga ggtgagacac aacagctcat tagcagcaac agccgtctag 33961 cgctccagct tetgaatgaa
 attctgaaga acagcact tgaagacaa attattgac 34021 agttctgaca gacgacaaa ctaacagat ttgaaagca
 agatgactca gagaatacag 34081 aatttaatc aatccaga tctatctc gccttggcc aggcctaat caaggagaac
 34141 ctgagcacac aatatatgc agaatgac agcactgt cctgactct attctctc 34201 accccttc
 aattttgt taaaacatg ggctcaataa aggtttgtga atcagggaag 34261 gaagagaagg ggagaaagg
 agggaggag ccagctccag atctgtct tgcagagat 34321 aaaggcaggt gtttttagat caccaggt tttttagc

cccaatact tattttgaaa 34381 tatcaaatg ttcaataact aaaaaaaaaa cegttacaac aataaaacat gtttgagggt
 34441 agatggact ggcagttgt gacctctggg gataaacagg tcactttgga atcacagact 34501 tctctatcc
 ccttaaatct catatggtac ccagaagccc ttggaacttt ggaagggtgt 34561 tattcacagt tgaatgtcc atgcagacce
 tggctctaag acccaattgt gtaagggtag 34621 gttttagacc ctatcccaa acattctaag tgtgagccaa tgcgtcacac
 actcagagge 34681 cagagactgt atgggggtcc ttatttcac gtacagtgca cattccatta agagacceca 34741
 gaagtcaact ccttccact gactggtct cttccctgt ttctctgccc aatgtgtgct 34801 gcccaggtgg cagtgtcac
 tgcagcaga gaagaaaaat gcttctcc ttggacctct 34861 ttctctttt tctctccct actcacatc aggtcccta
 agctccccg ctcttctgc 34921 tgaagtact ctatggtcat ttctcaact gtctactcc ctgctggatg ggcaccaag
 34981 acttggcatc ctggggcatg tagaaagggg aaagggagg gaagggaaaa gaagtcctcc 35041 caattgtcta
 tctggacct tccactgc ccagagtact gctatggca tctcttatg 35101 tctccgatg tggatgatc cagacctgc
 aggtagaaaa gaaagaaa caaccattg 35161 gaccagcca gcaaggctt cagtcacaca gctggtcat acttatggt
 tcaattctg 35221 ttcccttg aaccagat ttctccact ctataacct ccagttagc tcttctct 35281 cagattctc
 catgtaatat tttgcatga aacctatga agtcagccaa ttgctctt 35341 ctactttgt cattataaa ttgatgctga
 gaagctttt tccaaggtt tttagtaata 35401 ccttcatc ccccatagt tcaattggg cagtattcg cttcttgac
 tgcattag 35461 aatcatcga agaactttt aaaactact atctcagtc tcacacaaca ctaattaa 35521 tatagtct
 ggtgggtag gcttggca ctgctattt acctaaact cctggatc 35581 attcaattt gtaccagt ctaagggtg
 caatataagt gaataattt cactattg 35641 tcaacattg actgagtc cattatgct cagccattt aatagcact
 ggtgatcca 35701 cagtgaatc ggcacacat gctgtctca cggagctgt tcttagtg gagagcaaa 35761
 caaagtga tacaataat taagtatga cagattgca taattacaat aagggtgata 35821 aacaggtgc tataatac
 aatagtatt ccttccca gacattctt aaagagtaa 35881 atctctatc agacacttt taaaaatc atcaattc
 aaaagtac aaaaataat 35941 aagtattac agttgcaat aattacaat aggggataa acaagttct atgaaagaga
 36001 aagatagc agatctggt ttgatggt ggtcaggaa gactgtcca atagctagt 36061 tctaaagca
 agaaggaact gagaacctc acagaactc ccaagtga gagaaagcac 36121 actgaagact ctagggaag
 aggtctgctt gtttaggaa ccgaaagaag gccaatgtg 36181 ctaggctg gtagtgagg ggaatggca
 caagaaaa ataggttag agatcagt 36241 tgatacagt taatgtgga cctaaacat taacctggt aagctttta
 gaattgac 36301 taattgcaat gaaaacttt tgaagattt taaaagata tctgatagc gattacctc 36361 tctaaagaa
 gctggtgaa agacaatac atcacattg agatgaaaa agatgaatg 36421 attcaaaa cattctgaa gtacattca
 aatgtttt agtagctta tgcaactat 36481 aaataggtt gcttctggt gtaagacaag ggaggagcag gcttgcagt
 tagggcaaga 36541 aaggggtgg gagaagact cagcactaaa atcatgttt cacttggg cacatcagt 36601
 ctgattgct atgagaccac caagtgaga tgccaagtaa atagcagt acatgaatc 36661 ggattcagt gaagagct
 agaagaaaga tctatattg gctattc ggatagat 36721 attatgaaa gcaataaaa tggatgat cacctaggga
 gaaatgac atagataaa 36781 actgacctg gaccttca tcttaaac accaaaagca atgcaaca aagcaaaa
 36841 tgacaatg gatctaata aactaaagc ctctgaca gaaaagaat cagagtgaac 36901 agcaacca
 caaatgaa gaaaatttc acaactact catctgaca agggtaata 36961 tccagaatc acagtgaac caacaaat
 tacaagaaa aaacaacaa cccatcaa 37021 aagtggtga aggatgaa cagacactc taaaagaag acattatgc
 agcaaaaa 37081 cacatgaaa aatgctacc atactggc atcagagaa tgcaatcaa aaccacaatg 37141
 agatacatc tcaccagt tcaatggca atcaaaaa agtcagaaa caacaggtc 37201 tggagagat ctggagaat
 agaacactt ttactgtt ggtgggacta taaactagt 37261 caaccattg ggaagcatt gtggcattc ctagggatc
 tagaactaga aatcaattt 37321 gaccagcca tccattact gggtatatac ccaaggact aaaaatcat ctgtataa
 37381 gacatgca catgtattt tattggca ctattcaaa tagcaagac ttggaacca 37441 cctaatgct

caacaatgat agactggatt aagaaaatgt ggcacatata caccatggaa 37501 tactatgcag ccataaaaaa tgaatgagttc
 atgtcctttg tagggacatg gatgaagctg 37561 gaaacatca tcctcagcaa actatcgcaa ggacaaaaa ccaaacaccg
 catgtttc 37621 cccataggtg ggaattgaac gatgagaaca catggacacg ggaaggggaa catcacacac 37681
 tggggactgt tgtgggtgg gaagaggggg gagggatagc attaggagat atacctaag 37741 ctaaatgacg agttattggg
 tgcagcacac cagcatggca catgtataca tatgtaccta 37801 acctgcacat tgaacacacg tacctaaaaa cftaaagat
 aataataa aataaaaa 37861 aataaaaaa acaaaaattg atgtaggacc aattcctgaa gaacactgac agttaatttt
 37921 ttggtttagg agggaggaa gccagcaaac gacactgagt agcaatatcc aaagaaaaag 37981 aggaaaaagg
 aaaactggga gattatgagt gtcccagagg gaatgttca agattacat 38041 cagcagtgag ctttgtgtaa aggtggcctc
 ctgtaataga ggtgcgggca ggagaaggca 38101 gaatagggaa aaggggggta aaaagcttcc ctcaagattt ataatacagt
 ggaagagaga 38161 gacagagaga gagaaagaga aagagagaga gagaactaa ggaggtagag gaagagagag
 38221 aacaaaaaa gagggagctg agtatagaag caattagatt catagtttt agttcggca 38281 gtgatattg
 agtgggggcc tttatata tccatttag gtgttccca gttgatgga 38341 gaggtctta cctagatctg catgtaaaag
 ggagtaggcc agctggcaga cttgacatgg 38401 atcagtggta gaacatccta gcagtctgt gaatactctc tgagaatgac
 atgaaaggta 38461 ttggtcagg cttttggag gtgataaaa ccacaaaaa gtggacttat tgcaaatgt 38521
 atttattacc atttcaatg attataatta ttctctata tatagcttt ctacafata 38581 gcttctcta cacatagct catgagttat
 gccttctt acatatagtg tctgctatga 38641 gttatccaa gcagggcaaa caaaattgct gccttctt aaaaagagga
 cgctctagt 38701 atggcctaa ttaattaga taattacagc tatggcatgg aacataagca catcatata 38761
 cacaaagaca ataaaaaa gaacattca aaaacagaac agttacatta tatatcagt 38821 tcagtatgaa taatacctg
 gactetgaaa tatgtctggg gcacattat ctgtaattgg 38881 tggtaaaaaa aaatctgat ctatctcta cgccaatct
 tatgaaggag ctgttttca 38941 ggagttcag aaagagacac agggatgctc agtcatcaa gccgcagagc ctgaggaaga
 39001 ataaaggatt tgtggcagga aaaccagta atgaatgat tctgctagt tctcagata 39061 gaactagaa
 aagaggccac agaaggaaga gagaaagta gtagacagc tgaattggc 39121 aatgggcaaa gaattcatt ctcatatga
 gggcagtggc faaagggca gtgtgtgag 39181 gaatcacatt ccaggtcatt catgtccagg gtgtgtagg aggactgtg
 ttattatt 39241 ttgatcatgg cccagctatg acctgtgca aggaaatgct taatcattt ctatcacagt 39301 tgcaaaagaga
 ttctatct actcagaatg tacgtctct ctctgttc atttacagtc 39361 acaaccaag tcttctt gaactccaaa
 gcaccattg atgtaccac ttcaaaaa 39421 cacacagaca gtcacctct ttctatct tacctctc cctcttcc
 tcaaacacc 39481 tactcttt geacttctc ttctcage ctgaaataat ctctccaa atatctact 39541 tctactccc
 tcaattct caagatacac ttaaatgta tattccctat gaggcctccc 39601 ctggccatcc ctcccagcc ttctatccc
 ccctctcgt tttatttat tctctaat 39661 atatacaca ctctgataaa ccattgaatg tactatcaa gttattgct ctctcct
 39721 ttcaattg tccatcag agagctctg gaagaaaagg attgtacct gttcattta 39781 gtgtgtacc
 cccagttcc acaacagcgc aacagcact caataaatg ttgtgata 39841 agtgaataaa acagaagtag ctgcatatt
 tctgtaaca aatgatatt ttctgaaat 39901 gtcataatt cagacatatt tccgaaaata aattcaatt agataaacat
 tgtatttita 39961 gaccatttct tcttgcatt aatcatcct ctcaataa taacattgt aaaacttagg 40021 ttagataggg
 gctcttcaac ttccattac agaagataaa gtgaaaaggc tagaccaat 40081 ggtgttacc ctctctac atctatcct
 tggaaacaca tgaccaatt gttgccatc 40141 acaatctca aatctacct ttggtattaa ctacttcc ttgtccct
 gtccctttt 40201 agatgtagc catcggctc tggagcagtg tagagtcaga acaacttcta ttggggaag 40261
 aaatcattg tggtagcctt acttcaatt actaacttct tagtgacatt tacataatt 40321 tagagaaat taacacctac
 acttgaag ttgtgcttt cccacacta ttatcatct 40381 ctcaatatt ctgaaaagg aaattatca ttatcattc
 tatattgca atgaaatgcc 40441 ctaatatct gtcacctata agacaattga agatgatgt ttgaaagctt tctgaaatg
 40501 ctgatcatta cttaaatg aattgaaatt ccagtttatt atttcaaaa atatgatct 40561 actgatcata ggataacat

tcataacatt tcagagattt ctccccttc gaggagccaa 40621 acccatagga cctctggact cccacagatc ctggcaggga
 gttcccactc ataaaagcac 40681 aggtgccctc agagtcattc agggatgaag aagcaacctc cattggccat gtctacgtt
 40741 ccccatatag taaggactgg aggagaccag tctcaattc tgcagtctca gacagctgtc 40801 agaggagagt
 catgaatgtg cagtgtctag cacattacaa acgtttgta attgactgat 40861 cattcatggt gtgacagccc tataactcag
 ctatcttatt cagtcagaaa ttaactcagt 40921 aatcaaagtc attaaaagga agaaaaaaaa aacctacagt accagacaga
 tgggtgggaa 40981 atcagacaga tgaaggaaa aatggctgta ggtcattgag taagacactg ggcagcaaaa 41041
 cctgggacct gtgcctggtt atactcaca ttatagctcc agcaaggttt ggcaggattt 41101 ccacagtctc ggccttattc
 aacctttctt gggagcagga gcagtgttgg tcagatagac 41161 agacacataa ggaatctgtc caactggcac cgtgtgaatt
 tgggctcttg gtgtacatgg 41221 ataactggga aaaagaggag agagacatgt aggactgac ctaccgtttg tgaagtcttg
 41281 ggcaagagta tgaatgaaa cccactctc ttcccctgcc tggctccact gcacacagta 41341 aagacacctc
 agcataggtg tgtggacatt gcaccatgta tccaagtct gaccatgct 41401 cttgaaacag ctattctca gccacctct
 gaccatggga ggaatgacc aggagaaatg 41461 acccataggg tcttgaatg ggcctcaggg ctatttaca agtcaattc
 ggggtccag 41521 gagtatggac taaatgta gtcaggcatg ccagatgggt atgttctatt gactcaagg 41581
 attcctcatg ctgtgggaag gaacctctc agaagagaga cagagcagaa cctctaat 41641 gtggggcaca
 aagcaggagc cctctgtct ggattcaaag ggtcactg gaagagtga 41701 ggttgagtct tattctca tcaactcat
 cactfacaca cttctttat agccttagca 41761 gccatgccac aaagagaaac tcttcatgca tatcttttg tcaataagtc
 ataatagtt 41821 atcttgatc ccatgtctt tttagagcca tggacagaga gaagcaaaa tataccaagt 41881
 tcactcag ttgtctctc tcatctctc tagcagtcac tgaaggta tgagactcag 41941 gctgggttc tctctctgt
 cctgaaacg acaactgta cctctgac aaccctaga 42001 tccagagca gatctcagac tctctctc actaccagac
 agcacactt gtttggggg 42061 ctgtgtctt gaaatattg ctatggcaa agcctttgag tctatgaca cccaagta
 42121 ctttacttt aggaattga aatacagct tctgtaatg ctgtctctt aacaaagcag 42181 taccittgaa atatttaaca
 actgaaaag gaaaccgagc tgaatttc cttcagggtg 42241 ctaggaaat aatgtttcact ttctgtctga aattccat
 ctctcagac aaagaagct 42301 ctatggtaa aaggaatgac atttctcca caatttca ataaaagata aagagaaaac
 42361 agcactcag cctttttgt aggatctaac aataagaaa taatacgggt ttgccagggg 42421 agagctctgg
 ttttaagtc agaatacaaa aataggctga caaaattta caaaggaata 42481 ttctcagca ccaactcag gatgtagaa
 agtgaattt caagaaatt atattattg 42541 attattgat gatgattaag ctgattggcc agtctatgt gaaattctaa
 agtagaagaa 42601 atgtgatgt gtctttctg ctacctctc cctcattcc tacccecaaa tctctgctc 42661
 tacccecaaa ccagcctgac ctttgggaaa ggaatggggg ctgtcactg caccgtagct 42721 cctctgctc gcagtactc
 cccccacag tccagctcc ctctgctcag ctaacttct 42781 ctatagctcc ttctggctac tttaaggaa cttccataa
 tctgcccac cctctcagta 42841 acagcccctc tactatcct tgattacatg cactgtaatt ggttagtaatt gattttatg 42901
 tctctgcca aattatactc catgagagca aaaatcatga gtattatct taatgtttaa 42961 atctccaca ctatcccca
 tataagtca gagaataat gaatgagta ataatgaat 43021 agaaactca gccattatgt tggcactctc aggatattg
 gattaacttt aactgaagag 43081 taaaaagcatt taccctgccc taaaggagac ataaaattg tgggagagta tttggagaaa
 43141 aaaaagacac tgaatacat tctttgtgt tgcctacct gatgtagtca ggtgtccctg 43201 atatgggggtg
 ggctgaggat tfgaataaa atacctaatt tgacattgta agtggaggaa 43261 tcaggattg aaaccaatt gttttgacct
 aatcaagct attatgataa ggacttgc 43321 gaaaaagga atccataaa accatagaa tagctacca ttagtaagca
 tttatagtg 43381 tcaattaca agccaaatgc aaatcatgct ttatttat tagccactt ttatagatga 43441 agaaattgag
 acctgaatat taaaattgcc tacttttaca tagtaagta aggaatcagg 43501 gtttgaacc aaattggtt cacctaaggt
 agaaaacct cccagcaagt ctctatfaa 43561 ctggaacct attgtgtgg cctgagatat aacagtagct gtggaagcgc
 ttagagctc 43621 tggccatct atgtctctc gatctgtcc ctctgccac ctgctctgc tctctgccc 43681

atccacccat ctggaagtct cccagtgcc atcttcgggg gagacactca ccagagttc 43741 cagcttccag ccagtatgga
gtgccctgt cccacagcaa tctaccgaa atcacagcta 43801 catctgttaa aattaggcta ccaatgagtg atagatgagg
gggaaaaata ataatagtgt 43861 actaacaaca acaaatgttt attttctca cacataaaaa tctagaggtt gaagtccagg
43921 gctgtccag aggcaccaag gatctgggat ttgactccc ttttctgt tttccacag 43981 catatggctt
ccatttctgg ggccacattg gtccaaaatg tatgtgggg cccagccat 44041 tgcacata tttcagccac aggaaggagg
aagtggggaa gaaaggacag gccctaata 44101 cctgtatagt tcaagaagac tatcccgcc atactccca accaccctta
gttgaacaat 44161 gctgtcttaa ttcaagacac tcatatgtct agccaaaaat ctgaattctg ttacaaaca 44221
ggagaataga gatgtgcc acctcaatac ctacccata gctaccttt cctttgtgca 44281 gctgtggcca agtgaagact
gaaggagctg tgtaaacct tetgaaggga ggctggggcc 44341 tttcacaaga ggctgcatga ttgacattta tctgcatgg
cctgtgaagt acagagaaat 44401 atttctctt gaagccacat catagcagtg gctgctttgt agcctgattc caccattatg
44461 cctttaaagt gcctagcaat tcagcctca catcatgcaa agaggaatat ctcccagtct 44521 ttgtaagac
agcttaate taaccaccc cttactccc actgcactc tacacgcaca 44581 cacaaatctt cttactcag agcagaacca
taaccaagc cctaccacat agagactgaa 44641 gaatcaggct catgattaca aatatgcaat aattttgtg gtggataatg
tcaatgggga 44701 tgatgtaag agaattcctt ggtttacaca ttgacctct tcctgtccc ttacaacag 44761
gaaatatttt tcccaacacc ttgttctc tgtgcaggc tctgtgct gtctgtcat 44821 gatattgtt gccttgaag
tgaatacca tcaactctca gaaaaaattg caaattataa 44881 agaaggact tatgtctaca aaacgaaag tgaataat
accacatct tetgggtcat 44941 tttcttgc tttttgtc atttctgaa tggctccta atagcagtg ctggattca 45001
gttcccttt gcaaaatcta aagacgaga aacaactaat gtgactgag atcaatgta 45061 ctgaaaggca aaccttteta
taatttaca agggagtaga ctgcttgg tcactttag 45121 atgtggttaa tttgcatat ccttttagtc tgcataat
aaagcatcag gacctctgt 45181 gacaatgtt acaaaatag tactaaggat acaggctgga aagtaaggga agcagaagga
45241 aggctttgaa aagtgttt atctggggg aaattgctt acccagtag tcaaggcag 45301 ttgactagaa
tcgacaatt gtactccat atatatat gtgtgtgt gtgtgtgt 45361 gtgtgtgaa gatgtctcc tatcaaaag
atatcaagg cacatggaat attttaat 45421 aaaaacaat aatatctta atatatccac acattgttg ccagattca
gaaaactgag 45481 ctgcaatgc tttcctaaa cagtagtga taaatgaac atctataaa tgatcaaca 45541
cacatttaa aaaattgtt taaagtatac tcttaggcca ggctgtgta ctacacctg 45601 taattccagc acttcaggag
gccaagggtg gaagatcatt tgattcagg agtgcaggt 45661 acagcctgg caataaagt agaccctgc actaacaata
ttaaaaaata aaataaat 45721 aaaatatag ctttaaaaa gcatagctt ataacatg tctgtgtc aaaaatgca
45781 aactcaaaa gaagaaaga agaaaaacc aagcttagg tattttct cccgtgctg 45841 agtccaat
acattcaga cagtacttc aatgaacata atgttagga ccaactgaga 45901 atcatgaaa atgatctct cttagatcat
ttgatgcaa atgacttatt agggctgtt 45961 tttctagta tagtgtct agtactaata tgcaattatg aaaattat
taacttggg 46021 attagcgg tactctgta tcatctgt ctgttctg ctgtcaccat gcatgacca 46081
ggtcaacttt tttttccc tgaattacc atcaattga tctgcagct actaaaggcc 46141 acagctgagc ctggaactga
ccctcttc atctcaacc tctgtctc cagaagcac 46201 caaggaaaa gcagagaat acagcaaca gatcactagg
cctctgacca caggtctga 46261 gtactcagca gccctcat ataggtttg aaagtactc ttaaaataa acactgtt
46321 ccttggaa tatttacaag gatgaacaa ccgtatact gagaaatac ttgctctgt 46381 gtcaattcgc
tattccag cagacatcag aacacaccga gttccagat gctgtttt 46441 cccctaaat caggaaatc acctgacaa
ttctagaag actacaatc agttagcca 46501 caaagggat ttttttt ttgtaacagg ctgagcccc gttctgtaag
tcttagctg 46561 aatgttcca gtacaaaagc actgaaatg agtgggctag gaggacaagg accgtctct 46621
gctgaggag ttggtggag gtcccaagg ccaggtacc cctcactct tattgattc 46681 ctctctct tcttgagtt
ttgaaaaat ccttgaaca ccagctttt tcttttaga 46741 aacaagtct caatctct ctgtccgta gaaagagaaa
gaaaacctg agcagctct 46801 gaaaaatca atgaggaact aagaggcaaa cccacca

SEQ ID NO: 10 - Изоформа 1 мышиногo белка CLRN1:

MPSQKKIIFCMAGVLSFLCALGVVTA VGTPLVWKATILCKTGALLVNASGKEL
DKFMGEMQYGLFHGEGV RQCGLGARPF RFSRSMKERYSLYEDKGETAVFPDLVQAIP
VSIHINIILFSMILV VLTVMVGTAF FMYNAFGKPFETLHGPLGLYLVSFISGSCGLVMILFA
SEVKVHRLSEKIANFK EGTYA YRTQENY TTSFWVVFICFFVHF
LNGLLIRLAGFQFPFTK SKETETTNVADLMY

SEQ ID NO: 11 - Белок CLRN1 собаки:

MPNQKKVVFCTAGVLSFVCALGVVTA LGTPLWIKATFLCKTGALLVNASGQE
LDKFMGEMQYGLFHGEGV RQCGLGARPF RFSLFPDLLKVIPVSIHNVNVLSTILVLTVMV
GTAF FMYNAFGKPFETLHGPLGLYLLSFISGSCGLVMILFA SEVKIHLSEKIAN YKEGT
YAYKTQSEKYTT SFWVVFICFLVHLLNGLLIRLAGFQFPFAKS KDTETTNVAADLMY

SEQ ID NO: 12 - 5'-UTR:

AGGAGATACTTGAAGGCAGTTTGAAAGACTTGTTTTACAGATTCTTAGTCCA
 AAGATTTCCAATTAGGGAGAAGAAAGCAGCAGAAAAGGAGAAAAGCCAAGTATGAG
 TGATGATGAGGCCTTCATCTACTGACATTTAACCTGGCGAGAACCCTCGATGGTGAA
 GTTGCCTTTTCAGCTGGGAGCTGTCCGTTTCAGCTTCCGTAATAAATGCAGTCAAAGA
 GGCAGTCCCTTCCCATTGCTCACAAAGGTCTTGTTTTTGAACCTCGCCCTCACAGAA
 GCCGTTTCTCATC

SEQ ID NO: 13 - 5'-ITR:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCCGGG
 CGACCTTTGGTCGCCCCGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGCC
 AACTCCATCACTAGGGGTTCT

SEQ ID NO: 14 - 3'-ITR:

AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTC
 ACTGAGGCCGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTC
 AGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG

SEQ ID NO: 15 - 3'-UTR:

AAGGCAAACCTTTCTATAATTTTACAAGGGAGTAGACTTGCTTTGGTCACTTT
 TAGATGTGGTTAATTTGCATATCCTTTTAGTCTGCATATATTAAGCATCAGGACCC
 TTCGTGACAATGTTTACAAATTACGTACTAAGGATACAGGCTGAAAAGTAAAGGAA
 GCAGAAGGAAGGCTTTGAAAAGTTGTTTTATCTGGTGGGAAAATTGCTTGACCCAGGT
 AGTCAAAGGCAGTTGACTAGAATCGACAAATGTTACTCCATATATATATATGTGTG
 TGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTAAGATGTCTTCTATCAAAAAGATATCAAAGGCA
 CATGGAATATATTTAATAAAAAACAAATAATATCTCTAATATATCCACACATTTGTT
 GCCAGATTTTCAGAAAAGTGAAGCTGCAATCGCTTTTCTAAAAACAGTAGTGTATTAAT
 GAACATCTATAAAATGTATCAACACACATTTTAAAAAATTTGTTTAAAGTATACTCT
 TAGGCCAGGCGTGGTACTCACACCTGTAATTCCAGCACTTCAGGAGGCCAAGGTG
 GGAAGATCATTTGAGTTCAGGAGTTCGAGTTACAGCCTGGGCAATAAAGTGAGACC
 CTGTCACTAACAAAATTAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA
 CATAGTCTTATTAACCATGTCTGTTGGTCAAAAATCTGCAAACTCTAAAAGAAGAAAA
 GAAGAAAAACCAAGCTTAGGGTATTTTTCTCCCGTGCCTGAGTCCCAATTACATT
 CACGACAGTACTTTCAATGAACATAATGTTAGGACCACTGAGGAATCATGAAAAA
 TGATCTCTGCTTAGTACATTTGATGCAAAATGACTTATTAGGGGCTGTTTTTCTAGCT
 ATAGTGTCTCGAGTACTAATATGCAATTATGAAAATTATATTAATCTGGGATTATG
 ACGGTATCACTGTATCATCTTGGTCTTGTCTGGCTGTCACCAAGCATGACCCAGGT
 CAACTTTTTTTTTCCCTGAATTACCCATCAAATTGATCTGCAGCTGACTAAAGGCCA
 CAGCTGAGCCTGGAAGTACCCTTCCCTCATCCTCAACCTGCTGCTCCAGAAAAGC
 ACCAAGGAAAAAGCAGAGAATGACAGCAAACAGATCACTAGGCCTCTGACCACAG
 GTGCTGAGTACTCAGCAGCCCTCATATAATAGGTTTGAAAAGTACTCCTTAAAATAAA
 AACTGTTTCCCTTTGGAATTTTACAAGGATGAAACAACCGTATACCTGAGAAAT
 AACTGTCTGTTGTCATTCGCTATTCGCCAGCAGACATCAGAACACACCGAGTTT
 CCAGATGCTGGTTTTTCCCTTAAATCAGGAAATACACCTGGACAATTTCTAGAAGA
 CTACAATTCAGTCTAGCCACAAAGGGATTTTTTTTTTTTGGTAACAGGCTAGAGCC
 CGGTTCTGTAAGTCTTTAGCTGAAATGGTCCAGTACAAAAGCACTGGAAATGAGTG
 GGCTAGGAGGACAAGGACCGTCTCCTGCGTGAGGAGTTGGTTGGAGGTCCCAAGG
 CCAGGTACCCCTGCACCTTATTGGATTCCCTCTGTCTTCTTGGAGTTTTGAAAAA
 CTCTTCGAACACCAAGGCTTTTTTTTGTAGAAAACAAGTCTCCAATCGTTCTCTGTT
 CGTAGAAAAGAGAAAAGAAAACCTGGAGCAGCTGCTGAAAAATCTAATGAGGAACTA
 AGAGGCAAACCCACCA

SEQ ID NO: 16 - Химерный интрон:

GGAGTCGCTGCGTTGCCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCG
 CCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCC
 CTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTCGTTTCTTTCTGTG
 GCTGCGTGAAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGAGCGGC
 TCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCCCCGCGTG
 CCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTG
 CGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGGTGCAGGGG
 GAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGC
 GCGGCGGTGCGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCGAGTTGCTGAGCACGG
 CCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGG
 GCGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCTCGGGCCGG
 GGAGGGCTCGGGGAGGGGCGCGGCCCGGAGCGCCGCGGCTGTGAGGC
 GCGGCGAGCCGAGCCATTGCCTTTATGGTAATCGTGCAGAGGGGCGAGGGACT
 TCCTTTGTCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCCGACCCCCC
 TAGCGGGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGCGAGGAAGGAAATGGGCGGGGAG
 GGCCTTCGTGCGTCCCGCGCCGCTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTG
 CGCGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCCGGCTTGTG
 CGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGTAACCATGTTTCATGCCTTCTTTTCC
 TACAG

SEQ ID NO: 17 - Энкхансер CMV:

GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTT
 CATAGCCCATATATGGAGTTCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGC
 TGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTA
 ACGCCAAATAGGGAATTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAATTTACGGTAAACTGCC
 CACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAAT
 GACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCT
 ACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATG

SEQ ID NO: 18 - Промотор CBA:

TCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCA
 CCCCCAATTTGTATTATTTATTTTAAATTATTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGG
 GGGGGGGGGCGCGGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCG
 AGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTT
 TATGGCGAGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGGCGGGGCG

SEQ ID NO: 19 - tGFP:

MESDEGLPAMEIECRITGLNGVEFELVGGEGTPEQGRMTNKMKSTKGALTF
 SPYLLSHVMGYGFYHFGTYPSGYENPFLHAINNGGYTNTRIEKYEDGGVLHVSFSYRYE
 AGRVIGDFKVMGTGFPEDSVIFTDKIIRSNATVEHLHPMGDNDLDGSFTRTFSLRDGGYY
 SSVVDSHMHFKSAIHPSILQNGGPMFAFRRVEEDHSNTELGIVEYQHAFKTPDADAGEE

SEQ ID NO: 20 - Поли-А гормона роста крупного рогатого скота:

CTGTGCCTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCCT
 TGACCCTGGAAGGTGCCACTCCACTGCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCAT
 CGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGC
 AAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTAT
 GG

SEQ ID NO: 21 - Сигнал полиаденилирования растворимого нейропилена-1:

AAATAAAATACGAAATG

SEQ ID NO: 22 - Последовательность донора сплайсинга:

GTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAAACTGGGCT
 TGTGAGACAGAGAAGACTCTTGCCTTCT

SEQ ID NO: 23 - Последовательность акцептора сплайсинга:

GATAGGCACCTATTGGTCTTACTG ACATCCACTTTGCCTTCTCTCCACAG

SEQ ID NO: 24 - 3'-ITR:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCC
 CGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTTCGCCCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAG
 AGGGAGTGGCCAACCTCCATCACTAGGGGTTCT

SEQ ID NO: 25 - ITR:

TTGGCCACTCCCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAA
 GCCCGGGCGTGGGCGACCTTTGGTTCGCCCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCA
 GAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACTAGGGGTTCT

SEQ ID NO: 26 - sh-химерный интрон:

GGAGTCGCTGCGTTGCTTCGCCCGTGCCTCCGCGCCGCTCGCGCCG
 CCCGCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCC
 CTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTTGTCTTTCTGTG
 GCTGCGTGAAAAGCCTTGAGGGGCTCCGGGAGCTAGAGCCTCTGTAACCATGTTTAT
 GCCTTCTCTTTTCTACAG

SEQ ID NO: 27 - 3'-UTR 600A:

AAGGCAAACCTTTCTATAATTTTACAAGGGAGTAGACTTGCTTTGGTCACTTT
 TAGATGTGGTTAATTTTGCATATCCTTTTAGTCTGCATATATTAAGCATCAGGACCC
 TTCGTGACAATGTTTACAAATTACGTAATAAGGATACAGGCTGGAAAGTAAAGGAA
 GCAGAAGGAAGGCTTTGAAAAGTTGTTTATCTGGTGGGAAATGCTTGACCCAGGT
 AGTCAAAGGCAGTTGACTAGAATCGACAAATGTTACTCCATATATATATATGTGTG
 TGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTAAGATGTCTTCCTATCAAAAAGATATCAAAGGCA
 CATGGAATATATTTAATAAAAAACAAATAATATCTTAATATATCCACACATTTGTT
 GCCAGATTTAGAAAAGTGAAGTCAACACACATTTTAAAAAATTTGTTTAAAGTATACTCT
 TAGGCCAGGCGTGGTGAATCAGCCTGTAATTCAGCACTTCAGGAGGCCAAGGTG
 GGAAGATCATTTGAGTTCAGGAGTTCGAGTTACAG

SEQ ID NO: 28 - 3'-UTR 600B:

GAAGATCATTTGAGTTCAGGAGTTCGAGTTACAGCCTGGGCAATAAAGTGAG
 ACCCTGTCACTAACAAAATTAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA
 AAGCATAGTCTTATTAACCATGTCTGTTGGTCAAAATCTGCAAACCTAAAAGAAGA
 AAAGAAGAAAAAACCAACGTTAGGGTATTTTCCCTCCCGTGCCTGAGTCCAATTAC
 ATTCACGACAGTACTTCAATGAACATAATTGTTAGGACCACTGAGGAATCATGAAA
 AATGATCTCTGCTTAGTACATTTGATGCAAAATGACTTATTAGGGGCTGTTTTCTAG
 CTATAGTGTCTCGAGTACTAATATGCAATTATGAAAATTATATTAATCTGGGATTA
 TGACGGTATCACTGTATCATCTTGGTCTTGTCTGGCTGTACCAAGCATGACCCAG
 GTCAACTTTTTTTTCCCCTGAATTACCCATCAAATTGATCTGCAGCTGACTAAAGGC
 CACAGCTGAGCCTGGAAGTACCCTTCTTCATCCTCAACCTGTCTCCTCCAGAAA
 GCACCAAGGAAAAAGCAGAGAATGACAGCAAACA

SEQ ID NO: 29 - 3'-UTR 600C:

AGGCCTCTGACCACAGGTGCTGAGTACTCAGCAGCCCTCATATAATAGGTTT
 GAAAGTACTCCTTAAATAAAACACTGTTTCCCTTTGGAATTTACAAGGATGAA
 ACAACCGTATACCTGAGAAATAACTTGCTCTGGTGTCAATTCGCTATTCGCCAGCAG
 ACATCAGAACACCCGAGTTTCCAGATGCTGGTTTTTCCCCTTAAATCAGGAAATAC
 ACCTGGACAATTTCTAGAAGACTACAATTCAGTCTAGCCACAAAGGGGATTTTTTTT
 TTTTGGTAAACAGGCTAGAGCCCGTCTGTAAGTCTTAGCTGAAATGGTCCAGTAC
 AAAAGCACTGGAATGAGTGGGCTAGGAGGACAAGGACCGTCTCCTGCGTGAGGA
 GTTGGTTGGAGGTCCCAAGGCCAGGTACCCCTGCACTTATTGGATTCTCTCT
 GTCTTCTGGAGTTTGAAAAACTCCTTCAACACCAAGGCTTTTTTCTTAGAAAACA
 AGTCTCCAATCGTTCTCTGTTCCGTAGAAAAGAGAAAACCTGGAGCAGCTGTCT
 GAAAAATCTAATGAGGAACTAAGAGGCAAACCCACCA

SEQ ID NO: 30 - FP:

KRKRRG

SEQ ID NO: 31 - T2A

EGRGSLTTCGDVEENPGP

SEQ ID NO: 32 - eGFP:

MVSKGEELFTGVVPIVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGLTLKFICTTGKLP
 VPWPTLVTTLYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEV
 KFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIE
 DGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALS KDPNEKRDMVLEFVTAAGITL
 GMDELYK

SEQ ID NO: 33 - Myc:

EQKLISEEDLEQKLISEEDLEQKLISEEDL

SEQ ID NO: 34 - HA:

YPYDVPDYA

SEQ ID NO: 35 - Метка 3xFLAG:

DYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDK

SEQ ID NO: 36-3'-UTR 1357

AAGGCAAACCTTTCTATAATTTTACAAGGGAGTAGACTTGCTTTGGTCACTTT
 TAGATGTGGTTAATTTTGCATATCCTTTTAGTCTGCATATATTAAGCATCAGGACCC
 TTCGTGACAATGTTTACAAATTACGTAAGGATACAGGCTGGAAAGTAAGGGAA
 GCAGAAGGAAGGCTTTGAAAAGTTGTTTTATCTGGTGGGAAATTGCTTGACCCAGGT
 AGTCAAAGGCAGTTGACTAGAAATCGACAAATTGTTACTCCATATATATATATGTGTG
 TGTGTGTGTGTAAGATGTCTTCCATCAAAAAGATATCAAAGGCACATGGAATATAT
 TTTAATAAAAACAAATAATATCTCTAATATATCCACACATTTGTTGCCAGATTTTCAG
 AAACTGAGCTGCAATCGCTTTCCTAAAACAGTAGTGTATTAATGAACATCTATAA
 AATGTATCAACACACATTTTAAAAAATTTGTTTAAAGTATACTCTTAGGCCAGGCGT
 GGTGACTCACACCTGTAATTCAGCACTTCAGGAGGCCAAGGTGGGAAGATCATT
 GAGTTCAGGAGTTCGAGTTACAGTCTGGGCAATAAAGTGAGACCCCTGCTACTAACA
 AAATTAATAAAAATAAAATAAAATATAAAATATAGGCTTTAAAAAAGCATAGTCTTATT
 AACCATGTCTGTTGGTCAAAATCTGCAAACTCTAAAAGAAGAAAAGAAGAAAAAAC
 CAACGTTAGGGTATTTTCCCTCCCGTGCCTGAGTCCCAATTACATTCACGACAGTACT
 TTCAATGAACATAATTGTTAGGACCACTGAGGAATCATGAAAAATGATCTCTGCTTA
 GTACATTTGATGCAAAATGACTTATTAGGGGCTGTTTTCTAGCTATAGTGTCTCGA
 GACTAATATGCAATTATGAAAATTATATTAATCTGGGATTATGACGGTATCACTG
 TATCATCTTGGTCTTGTCTGGCTGTCACCAAGCATGACCCAGGTCAACTTTTTTTTT
 CCCCTGAATTACCCATCAAATTGATCTGCAGCTGACTAAAGGCCACAGCTGAGCCTG
 GAACTGACCCTTCCCTCATCTCAACCTGCTGTCTCCAGAAAGCACCAAGGAAAAA
 GCAGAGAATGACAGCAAACAGATCACTAGGCCTCTGACCACAGGTGCTGAGTACTC
 AGCAGCCCTCATATAATAGGTTTGAAGTACTCCTTAAAAATAAAACACTGTTCCCT
 TTGGAACATTTACAAGGATGAAACAACCGTATACCTGAGAAATAAAGTCTGCTGGT
 GTCATTCGCTATTCGCCAGCAGACATCAGAACACACCGAGTTTCCAGATGCT

SEQ ID NO: 37 - 3'-UTR 1406:

AAGGCAAACCTTTCTATAATTTTACAAGGGAGTAGACTTGCTTTGGTCACTTT
 TAGATGTGGTTAATTTTGCATATCCTTTTAGTCTGCATATATTAAGCATCAGGACCC
 TTCGTGACAATGTTTACAAATTACGTAAGGATACAGGCTGGAAAGTAAGGGAA
 GCAGAAGGAAGGCTTTGAAAAGTTGTTTTATCTGGTGGGAAATTGCTTGACCCAGGT
 AGTCAAAGGCAGTTGACTAGAAATCGACAAATTGTTACTCCATATATATATATATGTG
 TGTGTGTGTGTAAGATGTCTTCCATCAAAAAGATATCAAAGGCACATGGAATATAT
 TTTAATAAAAACAAATAATATCTCTAATATATCCACACATTTGTTGCCAGATTTTCAG
 AAACTGAGCTGCAATCGCTTTCCTAAAACAGTAGTGTATTAATGAACATCTATAA
 AATGTATCAACACACATTTTAAAAAATTTGTTTAAAGTATACTCTTAGGCCAGGCGT
 GGTGACTCACACCTGTAATTCAGCACTTCAGGAGGCCAAGGTGGGAAGATCATT
 GAGTTCAGGAGTTCGAGTTACAGCCTGGGCAATAAAGTGAGACCCCTGCTACTAACA
 AAATTAATAAAAATAAAATAAAATATAAAATATAGGCTTTAAAAAAGCATAGTCTTATT
 AACCATGTCTGTTGGTCAAAATCTGCAAACTCTAAAAGAAGAAAAGAAGAAAAAAC
 CAACGTTAGGGTATTTTCCCTCCCGTGCCTGAGTCCCAATTACATTCACGACAGTACT
 TTCAATGAACATAATTGTTAGGACCACTGAGGAATCATGAAAAATGATCTCTGCTTA
 GTACATTTGATGCAAAATGACTTATTAGGGGCTGTTTTCTAGCTATAGTGTCTCGA
 GACTAATATGCAATTATGAAAATTATATTAATCTGGGATTATGACGGTATCACTG
 TATCATCTTGGTCTTGTCTGGCTGTCACCAAGCATGACCCAGGTCAACTTTTTTTTT
 CCCCTGAATTACCCATCAAATTGATCTGCAGCTGACTAAAGGCCACAGCTGAGCCTG
 GAACTGACCCTTCCCTCATCTCAACCTGCTGTCTCCAGAAAGCACCAAGGAAAAA
 GCAGAGAATGACAGCAAACAGATCACTAGGCCTCTGACCACAGGTGCTGAGTACTC
 AGCAGCCCTCATATAATAGGTTTGAAGTACTCCTTAAAAATAAAACACTGTTCCCT
 TTGGAACATTTACAAGGATGAAACAACCGTATACCTGAGAAATAAAGTCTGCTGGT
 GTCATTCGCTATTCGCCAGCAGACATCAGAACACACCGAGTTTCCAGATGCTGGT
 TTTCCCTTAAATCAGGAAATACACCTGGACAATTTCTAGAAGAC

SEQ ID NO: 38 - Эпитоп антитела к CLRNI:

EKIANYKEGTYVYKQSEKY

SEQ ID NO: 39 - CLRN-0:

CTGTCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCCGG
CGACCTTTGGTTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC
AACTCCATCACTAGGGGTTCCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCG
TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCAT
TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGAC
GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATC
ATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCCTGGCATT
ATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGTATTACCATGGGTGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTGTATTTATTTATTTTAAATTATTTGTGCAGCG
ATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGGGGCGGGGGCGGGGCGAGGG
GCGGGGGCGGGGGGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTC
CGAAAGTTTCCTTTATGGCGAGGGCGGCGGCGGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAG
CGCGCGGGGGCGGGAGTTCGCTGCGTTGCCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCCGC
CTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTCGTTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCAGCC
CGCGCTGCCCGGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCC
GCGTGTGCGGAGGGGAGCGCGGCCGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGGCT
GCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGG
TGTGGGCGGGCGGTTCGGGTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCGAGTTGCTG
AGCACGGCCCGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGGGGGCTCGCC
GTGCCGGGCGGGGGTGGCGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGGCGGGGCCCGCTC
GGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGCGGCCCGCCCCGGAGCGCCGGCGGCTG
TCGAGGCGCGGCGAGCCGAGCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCAGAGAGGGCG
AGGACTTCCTTTGCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGGCGGGCCGC
ACCCCTTAGCGGGGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGCGAGGAAGGAAATGG
GCGGGGAGGGCTTCGTGCTGCGCGCGCCCGCTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTC
GGGGCTGTCCGCGGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTT
GGCTTCTGGCGTGTGACCGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTC
TTCTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGC
CTAGCCAGCAGAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTTCAGCTTCGCTGTG
CTCTGGGAGTTGTGACAGCCCTGGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACAGTGTGT
GCAAGACAGGGCCCTGCTGGTTAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAAGTTCATG
GGCGAGATGCAGTACGGCCTGTTCCATGGCGAAGGCGTCAGACAGTGTGGCCTGGG
AGCCAGACCTTTCAGATTCAGCTTCTTCCAGACCTGCTGAAGGCTATCCCCGTGTC
CATCCACGTGAACGTGATCCTGTTACAGCGCCATCCTGATCGTGTGACAATGGTCGG
AACCGCCTTCTTATGTACAACGCCTTCGGCAAGCCCTTCGAGACACTGCATGGACC
TCTGGGCTGTACCTGCTGAGCTTATCAGCGGCGAGCTGTGGCTGCCTGGTCATGAT
TCTGTTGCCAGCGAAGTGAAGATCCACCACCTGAGCGAGAAGATCGCCAACCTACA
AAGAGGGCACCTACGTCTACAAGACCCAGTCCGAGAAGTACACCACCAGCTTTTGG
GTTATCTTCTTGTGTTTCTCGTCACTTCTGAAACGGCCTGCTGATCAGACTGGCCG
GCTTCCAGTTTCCATTCGCCAAGAGCAAGGACGCCGAAACCACAAACGTGGCCGCC
GATCTGATGACTAAGAGCTCAAGGCAAACCTTTCTATAATTTTACAAGGGAGTAGA
CTTGTCTTGGTCACTTTTAGATGTGGTTAATTTTGCATATCCTTTTAGTCTGCATATAT
TAAAGCATCAGGACCCTTCGTGACAATGTTTACAAATTACGACTAAGGATACAGGC

ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCG
 TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCAACGACCCCCGCCAT
 TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTCCATTGAC
 GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATC
 ATATGCCAAGTACGCCCCATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTGGCATT
 ATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
 TCATCGTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
 CCCCCCTCCCCACCCCAATTTGTATTTATTTATTTTTAATTATTTTGTGCAGCG
 ATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGG
 GCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTC
 CGAAAGTTTCTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCGCTATAAAAAGCGAAG
 CGCGCGGGCGGGGAGTCGCTGCGTTGCCCTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCCGC
 CTCGCGCCGCCCGCCCGGCTCTGACTGACCGGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCG
 GGACGGCCCTTCTCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTCGTTTCT
 TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGG
 GAGCGGCTCGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCTGCGGCC
 CGCGCTGCCCGCGGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGGGGGCTTTGTGCGTCC
 GCGTGTGCGGAGGGGAGCGCGGCCGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGCT
 GCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGG
 TGTGGGCGCGGGCTCGGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCGAGTTGCTG
 AGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGCGTGGCGGGGGCTCGCC
 GTGCCGGGCGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCTC
 GGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCGGAGCGCCGGCGGCTG
 TCGAGGCGCGGAGCCGCAGCCATTGCCTTTATGGTAAATCGTGCGAGAGGGCGC
 AGGGACTTCTTTGTCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCCGC
 ACCCCCTAGCGGGCGCGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGG
 GCGGGGAGGGCTTCGTGCGTCGCCGCGCCCGTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTC
 GGGGCTGTCCGCGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTT
 GGCTTCTGGCGTGTGACCGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTATGCCTTC
 TTCTTTTCTACAGCTCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGC
 CTAGCCAGCAGAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTGTACAGTTTCGCTGTG
 CTCTGGGAGTTGTGACAGCCCTGGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACAGTGTG
 GCAAGACAGGCGCCCTGCTGGTTAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAAGTTCTAT
 GCGAGATGACAGTACGGCCTGTCCATGGCGAAGGCGTCAGACAGTGTGGCCATGG
 AGCCAGACCTTTCAGATTACGTTCTTCCAGACCTGCTGAAGGCTATCCCCGTGTC
 CATCCACGTGAACGTGATCCTGTTACAGCGCCATCCTGATCGTGTGACAATGGTCGG
 AACCGCTTCTTTCATGTACAACGCCTTCGGCAAGCCCTTCGAGACACTGCATGGACC
 TCTGGGCTGTACCTGCTGAGCTTATCAGCGGAGCTGTGGCTGCCTGGTCATGAT
 TCTGTTCCGACGGAAGTGAAGATCCACCACCTGAGCGAGAAGATCGCCAACATA
 AAGAGGGCACCTACGTCTACAAGACCCAGTCCGAGAAGTACACCACAGCTTTTGG
 GTTATCTTCTTCTGTTTCTCGTGCCTTCTGAACGGCCTGCTGATCAGACTGGCCG
 GCTTCCAGTTCCATTCGCCAAGAGCAAGGACGCCGAAACCAAAACGTGGCCGCC
 GATCTGATGTACGGCAGCGGAGAAGGACAGAGGAGCCTGCTTACATGTGGCGACGT
 GGAAGAGAACCCCGACCTATGCAGGCTCTGCAGCAGCAGCCAGTGTCCCCGATC
 TGCTGAAAGCCATTCTGTCAGCATCCATGTCAACGTCATCCTTCTCTGCCATCCT
 CATTGTCCTCACTATGTTTGAACGGCCTTTTTTATGTATAATGCCTTTGGGAAGCCG
 TTTGAAACCCTGCACGGACCCCTGGGACTCTATCTCCTGAGCTTCATCTCCGGCTCT
 GCGGCTGCCTCGTGTATCCTCTTGCCTCTGAAGTCAAAATTCACCACCTGTCTG
 AGAAAATTGCTAATTACAAAAGAAGGGACATACGTTTACAAAACGCAGAGCGAAAA
 GTATACGACCAGCTTCTGGCTGACCAAGGGCCACTCTTAAAGACTCGCTGATCAGCC
 TCGACTGTGCCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCGTGCCTTCT
 TGACCCTGGAAGGTGCCACTCCACTGCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCAT
 CGCATTGTCTGAGTAGGTGTATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGC
 AAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTAT
 GGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAG
 TTGGCCACTCCCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTC
 GCCCCAGCCCCGGCTTTGCCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGAGCTG
 CCTGCAGG

SEQ ID NO: 41 - CLRN-2eGFP:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGG
CGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC
AACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCG
TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACGCCCAACGACCCCCGCCAT
TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTCCATTGAC
GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATC
ATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATT
ATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGGTGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCATCT
CCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTAATTATTTTGTGCAGCG
ATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGGAGGG
GCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTC
CGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAG
CGCGCGGCGGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCCCTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCCGC
CTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTACTCCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTCGTTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCC
CGCGCTGCCCGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCC
GCGTGTGCGGAGGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGGCT

GCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGG
 TGTGGGCGCGGGCTCGGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCGAGTTGCTG
 AGCACGGCCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCC
 GTGCCGGGCGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCCGCTC
 GGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGCGCGCCCCCGAGCGCCGGCGGGCTG
 TCGAGGCGCGGCGAGCCGAGCCATTGCCTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGC
 AGGGACTTCCTTTGTCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCCG
 ACCCCCTAGCGGGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGG
 GCGGGGAGGGCTTCGTGCGTGC CGCGCCCGCTCCCTTCTCCCTTCCAGCCTC
 GGGGCTGTCCGCGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTC
 GGCTTCTGGCGTGTGACCGCGGCTCTAGAGCTCTGTAACCATGTTTCATGCCTTC
 TTCTTTTCTACAGCTCCTGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGC
 CTAGCCAGCAGAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTGTTCAGCTTCGCTGTG
 CTCTGGGAGTTGTGACAGCCCTGGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACAGTGCTGT
 GCAAGACAGGGCGCCCTGCTGGTTAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAAGTTTCATG
 GGCGAGATGCAGTACGGCCTGTTCATGGCGAAGGCGTCAGACAGTGTGGCCTGGG
 AGCCAGACCTTCAGATTACGTTCTTCCAGACCTGCTGAAGGCTATCCCGTGTG
 CATCCACGTGAACGTGATCCTGTTCAGCGCCATCCTGATCGTGCTGACAATGGTCGG
 AACCGCCTTCTTCATGTACAACGCCTTCGGCAAGCCCTTCGAGACACTGCATGGACC
 TCTGGGCTGTACCTGCTGAGCTTTATCAGCGGCAGCTGTGGCTGCCTGGTCATGAT
 TCTGTTCCGACGGAAGTGAAGATCCACCACCTGAGCGAGAAGATCGCCAACACTACA
 AAGAGGGCACCTACGTCTACAAGACCCAGTCCGAGAAGTACACCACCAGCTTTTGG
 GTTATCTTCTTCTGTTTCTTCGTGCACTTCTGAACGGCCTGCTGATCAGACTGGCCG
 GCTTCCAGTTTCCATTCGCAAGAGCAAGGACGCCGAAACCACAAAACGTGGCCGCC
 GATCTGATGTACGGCAGCGGAGAAGGACAGGCGAGCCCTGCTTACATGTGGCGACGT
 GGAAGAGAACCCCGACCTATGCAGGCTCTGCAGCAGCAGCCAGTGTCCCGGATC
 TGCTGAAAGCCATTCCTGTCAGCATCCATGTCAACGTCATCCTCTCTTCTGCCATCCT
 CATTGTCTCACTATGGTTGGAACGGCCTTTTTATGTATAATGCCTTTGGGAAGCCG
 TTTGAAACCTGCACGGACCCCTGGACTCTATCTCCTGAGCTTCACTCCGGCTCTT
 GCGGCTGCCTCGTGATGATCCTTTGCTCTGAAAGTCAAAATTCACCACCTGTCTG
 AGAAAATTGCTAATTACAAAAGAAGGGACATACGTTTACAAAACGCAGAGCGAAA
 GTATACGACAGCTTCTGGCTGACCAAGGGCCACTCTGGATCAGGCGAAGGCGAGG
 GATCTCTGCTGACCTGCGGAGATGTGCAAGAGAATCCTGGACC Aatgtagcaaggcgagg
 agctgttaccgggtggtgcccactctgctgagctggacggcgactaacggccacaagttcagcgtgtccggcgaggcgaggg
 cgatgccactacggcaagctgacctgaagttcatctgaccaccggcaagctgcccgtcccctggcccacctctgaccacctgac
 ctacggcgtgagtgctttagccgctaccgaccacatgaagcagcagcacttctcaagtcgccaatcccgaagctacgtccagga
 ggcaccatcttcaaggacgacgcaactacaagaccgcccagggtgaagttcaggggcgaccctgtgtaaccgcatcgagc
 tgaaggcctgactcaaggagcagcgaacatctctgggcacaagctggagtacaactacaagccacaacgtctatatcatggccg
 acaagcagaagaacgcatcaaggtgaactcaagatccgccaacatcgaggacggcagcgtgcagctcggaccactaccagca
 gaacacccatcgcgacggccccgtgctgctgcccacaaccactacctgagcaccagtcgcccctgagcaaaagacccaacgag
 aagcgcgacacatggtcctgctggagttcgtgaccgcccgggatcactctggcatggacgagctgtacaagTAAGAGCTC
 GCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCC
 CGTGCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAAATGA
 GGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGG
 GCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCG
 GTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCT
 AGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCG
 ACCAAAGGTGCCCGACGCCGGGCTTTGCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAG
 CGCGCAGCTGCCTGCAGG

SEQ ID NO: 42 - CLRN-3:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCCGGG
CGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC
AACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCGG
TTACATAAECTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCAT
TGACGTCAATAATGACGTATGTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTCCATTGAC
GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATC
ATATGCCAAGTACGCCCCATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATT
ATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGGTGCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATTATTTTGTGCAGCG
ATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGGCCAGGCGGGGGCGGGGGCGGGGGAGGG
GCGGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTC
CGAAAGTTTCTTTTATGGCGAGGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAG
CGCGCGGGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGC
CTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGGCTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCTCCGGGCTGTAATTAAGCGCTTGGTTTAAATGACGGCTCGTTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCC
CGCGCTGCCCGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCC
GCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGGCT
GCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGG
TGTGGGCGGGCGGTGCGGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCCAGTTGCTG
AGCACGGCCCGCTTCGGGTGCGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCC
GTGCCGGGGCGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCCCTC
GGGCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGCCCCCGAGCGCCGGCGGCTG
TCGAGGCGCGGCGAGCCGAGCCATTGCCTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGC
AGGGACTTCTTTGTCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCCGC
ACCCCCCTAGCGGGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGG
GCGGGGAGGGCTTCGTGCGTCGCCGCGCCCGTCCCTTCTCCCTTCCAGCCTC

GGGGCTGTCCGCGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTTC
GGCTTCTGGCGTGTGACCGGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTTC
TTCTTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTAGGAGATACT
TGAAGGCAGTTTGAAGACTTGTTTTACAGATTCTTAGTCCAAAGATTTCCAATTAG
GGAGAAGAAGCAGCAGAAAAGGAGAAAAGCCAAGTATGAGTGATGATGAGGCCTT
CATCTACTGACATTTAACCTGGCGAGAACCGTCGATGGTGAAGTTGCCTTTTCAGCT
GGGAGCTGTCCGTTACGCTTCCGTAATAAATGCAGTCAAAGAGGCAGTCCCTTCCCA
TTGCTCAGAAAAGGTCTTGTTTTGAACCTCGCCCTCACAGAAGCCGTTTCTCATCGCC
ACCATGCCTAGCCAGCAGAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTGTTCAGCTTC
GCCTGTGCTCTGGGAGTTGTGACAGCCCTGGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACA
GTGCTGTGCAAGACAGGGCGCCCTGTGGTTAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAA
GTTATGGGCGAGATGCAGTACGGCCTGTTCCATGGCGAAGGGCGTCAGACAGTGTG
GCCTGGGAGCCAGACCTTTCAGATTCAGCTTCTTCCAGACCTGCTGAAGGCTATCC
CCGTGTCCATCCACGTGAACGTGATCCTGTTTCAGCGCCATCCTGATCGTGTGACAA
TGGTCGGAACCGCCTTCTTATGTACAACGCCCTTCGGCAAGCCCTTCGAGACACTGC
ATGGACCTCTGGGCCTGTACCTGCTGAGCTTTATCAGCGGCAGCTGTGGCTGCCTGG
TCATGATTCTGTTCGCCAGCGAAGTGAAGATCCACCACCTGAGCGAGAAGATCGCC
AACTACAAAAGGGCACCTACGTCTACAAGACCCAGTCCGAGAAGTACACCACCAG
CTTTTGGGTTATCTTCTCTGTTTCTTCGTGCACTTCTGAAACGGCCTGCTGATCAGA
CTGGCCGGCTTCCAGTTTCCATTTCGCCAAGAGCAAGGACGCCGAAACCACAAACGT
GGCCCGCATCTGATGTAAGAGCTCAAGGCAAACCTTTCTATAATTTTACAAGG
GAGTAGACTTGCTTTGGTCACTTTTAGATGTGGTTAATTTTGCATATCCTTTTAGTCT
GCATATATTAAGCATCAGGACCCTTCGTGACAATGTTTACAAATTACGTAATAAGG
ATACAGGCTGGAAAGTAAGGGAAGCAGAAGGAAGGCTTTGAAAAGTTGTTTATCT
GGTGGGAAATGCTTGACCCAGGTAGTCAAAGGCAGTTGACTAGAATCGACAAATT
GTTACTCCATATATATATGTGTGTGTGTGTGTAAGATGCTTCTCTATCAAAAAG
ATATCAAAGGCACATGGAATATATTTAATAAAAACAAATAATATCTCTAATATATC
CACACATTTGTTGCCAGATTTTCAGAAAAGTGCAGTCAATCGCTTTCCTAAAACAGT
AGTGTATTAATGAACATCTATAAAATGTATCAACACATTTTAAAAAATTTGTTT
AAAGTATACTCTTAGGCCAGGCGTGGTGAAGTCAACCTGTAATTCAGCACTTCAGG
AGGCCAAGGTGGGAAGATCATTTGAGTTCAGGAGTTCGAGTTACAGTCTGGGCAAT
AAAGTGAGACCCTGTCACTAACAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAGG
CTTTAAAAAAGCATAGTCTTATTAACCATGTCTGTTGGTCAAAAATCTGCAAACCTCA
AAAGAAGAAAAGAAGAAAAAACCAACGTTAGGGTATTTTTCTCCCGTGCCTGAGT
CCCAATTACATTCACGACAGTACTTTCAATGAACATAATTGTTAGGACCACTGAGGA
ATCATGAAAAATGATCTCTGCTTAGTACATTTGATGCAAAATGACTTATTAGGGCT
GTTTTTCTAGCTATAGTGTCTCGAGTACTAATATGCAATTATGAAAATTATATAAAT
CTGGGATTATGACGGTATCACTGTATCATCTTGGTCTTGTCTGGCTGTCACCAAGCA
TGACCCAGGTCAACTTTTTTTTCCCTGAATTACCCATCAAATTGATCTGCAGCTGA
CTAAAGGCCACAGCTGAGCCTGGAAGTACCCTTCCCTTCATCCTCAACCTGCTGTCC
TCCAGAAAGCACCAAGGAAAAAGCAGAGAATGACAGCAAACAGATCACTAGGCCT
CTGACCACAGGTGCTGAGTACTCAGCAGCCCTCATATAATAGGTTTGAAAGTACTCC
TTAAAATAAAAACACTGTTTCCCTTTGGAACATTTTACAAGGATGAAACAACCGTATA
CCTGAGAAATAACTTGCTCTGGTGTCAATTTCGCTATTTCGCCAGCAGACATCAGAACA
CACCGAGTTTCCAGATGCTCTGTGCCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCT
CCCCCGTGCCTTCCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTTCTAATAAAA
TGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGT
GGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGAT
GCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAAC
CCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCG
GGCGACCAAGGTCGCCCGACGCCGGGCTTTGCCGGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG
CGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG

SEQ ID NO: 43 - CLRN-4:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGG
CGACCTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC
AACTCCATCACTAGGGGTTCCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCG
TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCAT
TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGAC
GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATC
ATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATT
ATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGTATTACCATGGGTGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATATTTTGTGCAGCG
ATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGG
GCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTC
CGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAG
CGCGCGGGGGCGGGAGTTCGCTGCGTTGCCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCCG
CTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTACTCCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTCGTTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCAGCC
CGCGCTGCCCGGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGGGCGGGGCTTTGTGCGCTCC
GCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCT
GCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCAGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGG
TGTGGGCGGGCGGTCGGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTG
AGCACGGCCCCGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGGGGGCTCGCC
GTGCCGGGCGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCGGCCCTC
GGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGGGCGGGCCCCCGAGCGCGGGCGGCTG
TCGAGGCGCGGAGCCGCAGCCATTGCCTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGC

AGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCCGC
 ACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGAAATGG
 GCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCCGTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTC
 GGGGCTGTCCGCGGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTG
 GGCTTCTGGCGTGTGACCGCGGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTTC
 TTCTTTTTCCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGC
 CTAGCCAGCAGAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTGTTCAGCTTCGCCTGTG
 CTCTGGGAGTTGTGACAGCCCTGGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACAGTGTGTG
 GCAAGACAGGGCGCCCTGCTGGTTAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAAGTTCATG
 GCGGAGATGCAGTACGGCCTGTTCATGGCGAAGGCGTCAGACAGTGTGGCCTGGG
 AGCCAGACCTTTCAGATTCAGCTTCTTCCCAGACCTGTGAAGGCTATCCCCGTGTC
 CATCCACGTGAACGTGATCCTGTTTCAGCGCCATCCTGATCGTGTGACAATGGTCGG
 AACCGCCTTCTTCATGTACAACGCCTTCGGCAAGCCCTTCGAGACACTGCATGGACC
 TCTGGGCCTGTACCTGCTGAGCTTTATCAGCGGCAGCTGTGGCTGCCTGGTCATGAT
 TCTGTTCCGACGGAAGTGAAGATCCACCACCTGAGCGAGAAGATCGCCAACTACA
 AAGAGGGCACCTACGTCTACAAGACCCAGTCCGAGAAGTACACCACCAGCTTTTGG
 GTTATCTTCTTCTGTTTCTTCGTGCACTTCTGAACGGCCTGTGATCAGACTGGCCG
 GCTTCCAGTTTCCATTCGCCAAGAGCAAGGACGCCGAAACCACAAACGTGGCCGCC
 GATCTGATGTACGGCAGCGGAGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGAGCT
 GGAAGAGAACCCCGACCTATGCAGGCTCTGCAGCAGCAGCCAGTGTTCGCCGATC
 TGCTGAAAGCCATTCTGTGACATCCATGTCAACGTATCCTTCTCTGCCATCCT
 CATTGTCTCACTATGGTTGGAACGGCCTTTTTATGTATAATGCCTTGGGAAGCCG
 TTTGAAACCCCTGCACGGACCCCTGGGACTCTATCTCCTGAGCTTCATCTCCGGCTCTT
 GCGGCTGCCTCGTGATGATCCTCTTTGCTCTGAAAGTCAAAATTCACCACCTGTCTG
 AGAAAATTGCTAATTACAAAGAAGGGACATACGTTTACAAAACGCAGAGCGAAAA
 GTATACGACCAGCTTCTGGCTGACCAAGGGCCACTCTTAAGAGCTCAAGGCAAAACC
 TTTCTATAATTTTACAAGGGAGTAGACTTGCTTTGGTCACTTTTAGATGTGGTTAATT
 TTGCATATCCTTTTGTCTGCATATATTAAGCATCAGGACCCCTTCGTGACAATGTTT
 ACAAATTACGTAATAAGGATACAGGCTGGAAAGTAAGGGAAGCAGAAGGAAGGCT
 TTGAAAAGTTGTTTTATCTGGTGGGAAATTGCTTGACCCAGGTAGTCAAAGGCAGTT
 GACTAGAATCGACAAATTGTTACTCCATATATATATATATGTGTGTGTGTGTGTAAG
 ATGTCTTCTATCAAAAAGATATCAAAGGCACATGGAATATATTTTAAATAAAAACAA
 ATAATATCTCTAATATATCCACACATTTGTTGCCAGATTCAGAAAAGTACTGACTGCA
 ATCGCTTTCCTAAAAACAGTAGTGTATTAATGAAACATCTATAAAAATGTATCAACACA
 CATTTTAAAAAATTTGTTTAAAGTATACTCTTAGGCCAGGCGTGGTGACTCACACCT
 GTAATTCCAGCACTTCAGGAGGCCAAGGTGGGAAGATCATTGAGTTCAGGAGTTC
 GAGTTACAGCCTGGGCAATAAAGTGAGACCCTGTCACTAACAAAATTAATAAATAA
 AATAAATAAATAAATAGGCTTTAAAAAAGCATAGTCTTATTAACCATGTCTGTGG
 TCAAAATCTGCAAACTCTAAAAGAAGAAAAGAAGAAAAACCAACGTTAGGGTATT
 TTCTCCCGTGCCTGAGTCCCAATTACATTCACGACAGTACTTCAATGAACATAAT
 TGTTAGGACCACTGAGGAATCATGAAAAATGATCTCTGCTTAGTACATTTGATGCAA
 AATGACTTATTAGGGGCTGTTTTCTAGCTATAGTGTCTCGAGTACTAATATGCAATT
 ATGAAAATTATATTAATCTGGGATTATGACGGTATCACTGTATCATCTTGGTCTTGT
 TCTGGCTGTACCAAGCATGACCCAGGTCAACTTTTTTTTTCCCTGAATTACCCATC
 AAATTGATCTGCAGCTGACTAAAGGCCACAGCTGAGCCTGGAAGTACCCTTCCTTC
 ATCCTCAACCTGCTGTCTCCAGAAAGCACCAAGGAAAAAGCAGAGAATGACAGCA
 AACAGATCACTAGGCCTCTGACCACAGGTGCTGAGTACTCAGCAGCCCTCATATAAT
 AGGTTTGAAAGTACTCCTTAAAATAAAACACTGTTTCCCTTTGGAACTATTTACAAG
 GATGAAACAACCGTATACCTGAGAAATAACTTGCTCTGGTGTCAATTTCGCTATTTCGC
 CAGCAGACATCAGAACACACCGAGTTTCCAGATGCTGGTTTTTCCCTTAAATCAGG
 AAATACACCTGGACAATTTCTAGAAGACAGGCCTCTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCA
 TCTGTGTTTGGCCCTCCCCGTGCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTG
 TCCTTTCCTAATAAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTA
 TTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAG
 CAGGCATGCTGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCT
 CGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGGCTCGCT
 CGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAGGTGCGCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGGC
 GCCTCAGTAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG

SEQ ID NO: 44 - CLRN-6eGFP:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCCGGG
CGACCTTTGGTTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC
AACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCG
TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCAACGACCCCCGCCAT
TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGAC
GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATC
ATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATT
ATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCG
ATGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGGCCAGGCGGGGGGGGGGGGGGGGAGGG
GCGGGGGGGGGGGAGGCGGAGAGGTGCGGGCGCAGCCAATCAGAGCGGGCGGTC
CGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGGCGGGCGGGCCCTATAAAAAGCGAAG
CGCGGGGGGGGGGAGTCGCTGCGTTGCCCTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCCGC
CTCGCGCCGCCCGCCCGGCTCTGACTGACCGGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTCGTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCTGCGGCC
CGCGCTGCCGGGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGGGGGGCTTTGTGCGCTCC
CGGTGTGCGGAGGGGAGCGGGCCGGGGGGGGTGCCTCGGGTGCAGGGGGGGCT

SEQ ID NO: 46 - CLRN-8:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCGTGGG
CGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGCC
AACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCG
TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCAACGACCCCCGCCAT
TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGAC
GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATC
ATATGCCAAGTACGCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATT
ATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGGTGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATTAATTTGTGACGG
ATGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGGGGGGGGGGGGGGAGGG
GCGGGGGCGGGGGAGGGCGGAGAGGTGCGGGCGCAGCCAATCAGAGCGGGCGCTC
CGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGGCGGGCGGGCCCTATAAAAAAGGAAG
CGCGGGGGGGGGAGTCTGCTGCGTTGCTTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCGC
CTCGCGCCCGCCCGCCCGCTGACTGACCGGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTCTCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTCGTTTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTGTGCGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCTGCGGCC
CGCGCTGCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGGGCGGGGGCTTTGTGCGCTCC
GCGTGTGCGGAGGGGAGCGGGCCGGGGGGGGTCCCGCGGTGCGGGGGGGCT
GCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGC GGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGG
TGTGGGCGGGGCTCGGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCGAGTTGCTG
AGCACGGCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGCGGTGGCGGGGGCTCGCC
GTGCCGGCGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGGGGGGGGGGCCGCTC
GGGCCGGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGGGGGCCCCCGAGCGCCGGCGGCTG
TCGAGGCGGGGAGCCGAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCAGAGGGGCGC
AGGGACTTCCTTTGTCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCCGC
ACCCCTCTAGCGGGCGGGGGGAAGCGGTGCGGGCGGGCAGGAAGGAAATGG
GCGGGGAGGGCTTCGTGCGTGC CGCGCCCGCTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTC
GGGGCTGTCCGCGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTT
GGCTTCTGGCGTGTGACCGGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTC
TTCTTTTCTCTACAGCTCTGGGCAACGTGCTGGTTATGTGACCGGTGCCACCATGC
CTAGCCAGCAGAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTGTTCAGCTTCGCTGTG
CTCTGGGAGTTGTGACAGCCCTGGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACAGTGCTGT
GCAAGACAGGCGCCCTGCTGGTTAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAAGTTCATG
GGCGAGATGACGTACGGCCTGTTCCATGGCGAAGGCGTCAGACAGTGTGGCCTGGG
AGCCAGACCTTTCAGATTCAGCTTCTTCCAGACCTGCTGAAGGCTATCCCCGTGTC
CATCCACGTGAACGTGATCCTGTTCAAGCGCATCCTGATCGTGTGACAATGGTTCGG
AACCGCCTTCTTATGTACAACGCCTTCGGCAAGCCCTTCGAGACACTGCATGGACC

TCTGGGCCTGTACCTGCTGAGCTTTATCAGCGGCAGCTGTGGCTGCTGGTCATGAT
TCTGTTCCGCAGCGAAGTGAAGATCCACCACCTGAGCGAGAAGATCGCCAACTACA
AAGAGGGCACCTACGTCTACAAGACCCAGTCCGAGAAGTACACCACCAGCTTTTGG
GTTATCTTCTTCTGTTTCTTCGTGCACTTCTGAAACGGCCTGCTGATCAGACTGGCCG
GCTTCCAGTTTCCATTGCGCAAGAGCAAGGACGCCGAAACCACAAACGTGGCCGCC
GATCTGATGTACGGCAGCGGAGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGT
GGAAGAGAACCCCGACCTATGCAGGCTCTGCAGCAGCAGCCAGTGTCCCCGATC
TGCTGAAAGCCATTCCCTGTCAGCATCCATGTCAACGTCATCCTTCTTCTGCCATCCT
CATTGTCCTCACTATGGTTGGAACGGCCTTTTTTATGTATAATGCCTTTGGGAAGCCG
TTTGAACCCCTGCACGGACCCCTGGGACTCTATCTCCTGAGCTTCATCTCCGGCTCTT
GCGGCTGCCTCGTGATGATCCTCTTTGCTCTGAAAGTCAAAAATTCACCACCTGTCTG
AGAAAATTGCTAATTACAAAAGAAGGGACATACGTTTACAAAACGCAGAGCGAAAA
GTATACGACCAGCTTCTGGCTGACCAAGGGCCACTCTTAAGAGCTCGAAGATCATT
GAGTTCAGGAGTTCGAGTTACAGCCTGGGCAATAAAGTGAGACCCTGTCACTAACA
AAATTAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAGGCTTTAAAAAAGCATAGTCTTATT
AACCATGTCTGTTGGTCAAAAATCTGCAAACTCTAAAAGAAGAAAAGAAGAAAAAC
CAACGTTAGGGTATTTTTCTCCCGTGCCTGAGTCCAATTACATTACGACAGTACT
TTCAATGAACATAATTGTTAGGACCACTGAGGAATCATGAAAAATGATCTCTGCTTA
GTACATTTGATGCAAAATGACTTATTAGGGGCTGTTTTTCTAGCTATAGTGTCTCGA
GTACTAATATGCAATTATGAAAATTATATTAATCTGGGATTATGACGGTATCACTG
TATCACTTTGGTCTTGTCTGGCTGTACCAAGCATGACCCAGGTCAACTTTTTTTTT
CCCCTGAATTACCCATCAAATTGATCTGCAGCTGACTAAAGGCCACAGCTGAGCCTG
GAACTGACCTTCCCTTCATCCTCAACCTGCTGTCTCCAGAAAGCAGCAAGAAAAA
GCAGAGAATGACAGCAAAACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTGTTTGCCC
CTCCCCCGTGCCTTCTTGACCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGCTCCTTCTAATAA
AATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTATTCTATTCTGGGGGTGGG
GTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGG
ATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGA
ACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGC
CGGGCGACCAAGGTGCGCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCCTCAGTGAGCG
AGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG

SEQ ID NO: 47 - CLRN-9:

CTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGGCTCGGG
CGACCTTTGGTGCCTCGCCGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC
AACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTTCATAGCCATATATGGAGTTCCGCG
TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCAACGACCCCGCCCAT
TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTCCATTGAC
GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAACTGCCACTTGGCAGTACATCAAGTGATC
ATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTGGCATT

ATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTAATTATTTTGTGCAGCG
ATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGG
GCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTC
CGAAAGTTTCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGCCATAAAAAGCGAAG
CGCGCGGCGGGGAGTCGCTGCGTTGCCCTCGCCCCGTCCCCGCTCCGCGCCGC
CTCGCGCCGCCCGCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTCGTTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCC
CGCGTGCCTCGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGGGGGCTTTGTGCGCTCC
GCGTGTGCGGAGGGGAGCGCGGCCGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGGCT
GCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGG
TGTGGGCGCGGCGGTGCGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCGAGTTGCTG
AGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCC
GTGCCGGGCGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCCTC
GGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCGGAGCGCCGGCGGGCTG
TCGAGGCGCGGAGCCGCAGCCATTGCCTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGC
AGGGACTTCCTTTGTCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCCG
ACCCCTCTAGCGGGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGCGCAGGAAGGAAATGG
GCGGGGAGGGCCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCCGTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTC
GGGCTGTCCGCGGGGGACGGCTGCCCTTCGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTT
GGCTTCTGCGGTGTGACCGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCTTC
TTCTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGC
CTAGCCAGCAGAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTTCAGCTTCGCTGTG
CTCTGGGAGTTGTGACAGCCCTGGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACAGTGCTGT
GCAAGACAGGCGCCTGCTGGTTAATGCCCTTGCCAAAGAGCTGGACAAGTTCATG
GGCGAGATGCAGTACGGCCTGTCCATGGCGAAGGCGTCAGACAGTGTGGCCTGGG
AGCCAGACCTTTCAGATTACAGTCTTCTCCAGACCTGCTGAAGGCTATCCCCGTGTC
CATCCACGTGAACGTGATCTGTTACAGCGCCATCCTGATCGTGTGACAATGGTCGG
AACCGCCTTCTTCATGTACAACGCCTTCGGCAAGCCCTTCGAGACTGCATGGACC
TCTGGGCTGTACCTGCTGAGCTTATCAGCGGCAGCTGTGGCTGCCTGGTCATGAT
TCTGTTTCGCCAGCGAAGTGAAGATCCACCACCTGAGCGAGAAGATCGCCAACCTACA
AAGAGGGCACCTACGTCTACAAGACCCAGTCCGAGAAGTACACCACCAGCTTTTGG
GTTATCTTCTTCTGTTTCTTCGTGCACTTCTGAACGGCCTGCTGATCAGACTGGCCG
GCTTCCAGTTTCCATTCGCCAAGAGCAAGGACGCCGAAACCACAAACGTGGCCGCC
GATCTGATGTACGGCAGCGGAGAAGGAGGAGGCGAGCCTGCTTACATGTGGCGACGT
GGAAGAGAACCCCGACCTATGCAGGCTCTGCAGCAGCAGCCAGTGTTCGCCGATC
TGCTGAAAGCCATTCTGTGACATCCATGTCAACGTCATCTTCTCTGCCATCCT

CATTGTCCTCACTATGGTTGGAACGGCCTTTTTATGTATAATGCCTTTGGGAAGCCG
TTTAAAACCTGCACGGACCCCTGGGACTCTATCTCCTGAGCTTCATCTCCGGCTCTT
GCGGCTGCCTCGTGATGATCCTCTTTGCCTCTGAAGTCAAAATTCACCACCTGTCTG
AGAAAATTGCTAATTACAAAAGAAGGGACATACGTTTACAAAACGCAGAGCGAAAA
GTATACGACCAGTTCTGGCTGACCAAGGGCCACTCTTAAGAGCTCAGGCCTCTGAC
CACAGGTGCTGAGTACTCAGCAGCCCTCATATAATAGGTTTGAAGTACTCCTTAAA
ATAAAACACTGTTCCCTTTGGAATAATTACAAGGATGAAACAACCGTATACCTGA
GAAATAACTTGCTCTGGTGTCAATTTCGCTATTTCGCCAGCAGACATCAGAACACACCG
AGTTCCAGATGCTGGTTTTTCCCTTAAATCAGGAAATACACCTGGACAATTTCTA
GAAGACTACAATTCAGTCTAGCCACAAAGGGGATTTTTTTTTTTGGTAACAGGCTA
GAGCCCGGTTCTGTAAGTCTTTAGCTGAAATGGTCCAGTACAAAAGCACTGGAAAT
GAGTGGGCTAGGAGGACAAGGACCGTCTCCTGCGTGAGGAGTTGGTTGGAGGTCCC
CAAGGCCAGGTACCCCTGCACTCTTATTGGATTCCCTCTGTCTTCTTGGAGTTTTG
AAAACTCCTTCGAACACCAGGCTTTTTTCTTTAGAAAACAAGTCTCCAATCGTTCT
CTGTTCCGTAGAAAAGAGAAAAGAAAACCTGGAGCAGCTGCTGAAAAATCTAATGAGG
AACTAAGAGGCAAACCCACCACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGGCC
CCTCCCCGTGCCTTCCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATA
AAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGG
GGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGG
GATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGG
AACCCCTAGTGATGGAGTTGGCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGG
CCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCCCAGGCTTTGCCGGGGCGGCCTCAGTGAGC
GAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG

SEQ ID NO: 48 - CLRN-10:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCCGGG
CGACCTTTGGTCGCCCAGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC
AACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCG
TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCAT
TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGAC
GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGATC
ATATGCCAAGTACGCCCCATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATT
ATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGGTGAGGTTGAGCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATTTTGTGCAGCG
ATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGG
GCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTC
CGAAAGTTTCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAG
CGCGCGGCGGGCGGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCG
CTCGCGCCGCCCGCCCGGCTCTGACTGACCGGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCG

GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTCGTTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCAGGCC
CGCGCTGCCCGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGGGGGCTTTGTGCGCTCC
GCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGGCT
GCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCAGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGG
TGTGGGCGCGGGTGCAGGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCGAGTTGCTG
AGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCC
GTGCCGGGCGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCTC
GGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGCGCGGCCCGGAGCGCCGCGGGCTG
TCGAGGCGCGGCGAGCCGACCCATTGCCTTTATGGTAAATCGTGCGAGAGGGCGC
AGGGACTTCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGGCGCCCGC
ACCCCTCTAGCGGGCGGGGGCAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGG
GCGGGAGGGGCTTCGTGCGTGCCTGCGCGCCCGCTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTC
GGGGCTGTCCGCGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTT
GGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGTAACCATGTTTCATGCCCTC
TTCTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTATTGTGACCGGTGCCACCATGC
CTAGCCAGCAGAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTGTTCAGCTTCGCTGTG
GCAAGACAGGCGCCCTGCTGGTAAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAAGTTCATG
GGCAGATGCAGTACGGCCTGTCCATGGCGAAGGCGTCAGACAGTGTGGCCTGGG
AGCCAGACCTTTCAGATTACGTTCTTCCAGACCTGCTGAAGGCTATCCCCGTGTC
CATCCACGTGAACGTGATCCTGTTACAGGCCATCCTGATCGTGTGACAATGGTCGG
AACCGCCTTCTTCATGTACAACGCCTTCGGCAAGCCCTTCGAGACACTGCATGGACC
TCTGGGCTGTACCTGCTGAGCTTTATCAGCGGCAGCTGTGGCTGCCTGGTCATGAT
TCTGTTCCGACGGAAGTGAAGATCCACCACCTGAGCGAGAAGATCGCCAACCTACA
AAGAGGGCACCTACGTCTACAAGACCCAGTCCGAGAAGTACACCACCAGCTTTTGG
GTTATCTTCTTCTGTTTCTCGTGCCTTCTGAACGGCCTGCTGATCAGACTGGCCG
GCTTCCAGTTTCCATTCCGCAAGAGCAAGGACGCCGAAACCACAAACGTGGCCGCC
GATCTGATGTACGGATCCTATCCCTATGATGTGCCAGACTATGCTAAGCGGAAGAGA
AGAGGCGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCG
GACCTATGCAGGCTCTGCAGCAGCAGCCAGTGTTCCCGATCTGCTGAAAGCCATTC
CTGTCAGCATCCATGTCAACGTCACTCTTCTCTGCCATCCTCATTGTCTCACTAT
GGTTGGAACGGCCTTTTTATGTATAATGCCTTTGGGAAGCCGTTTGAACCCCTGCA
CGGACCCCTGGGACTCTATCTCCTGAGCTTCATCTCCGGCTCTTGCGGCTGCCTCGT
ATGATCCTCTTGCCTCTGAAGTCAAAATTCACCACCTGTCTGAGAAAATTGCTAAT
TACAAAGAAGGGACATACGTTTACAAAACGCAGAGCGAAAAGTATACGACCAGCTT
CTGGCTGACCAAGGGCCACTCTGGATCCGACTACAAAGACCATGACGGTGATTATA
AAGATCATGACATCGATTACAAGGATGACGATGACAAGTAAGAGCTCGCTGATCAG
CCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTGCCCTCCCCGTGCCTTC
CTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCACTGTCTTTCCTAATAAAAATGAGGAAATTGC
ATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAG
CAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCT
ATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGG
AGTTGGCCACTCCCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGG
TCGCCGACGCCCGGGCTTTGCCGGGGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGC
TGCCTGCAGG

SEQ ID NO: 49 - CLRN-10myc:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGG
CGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC
AACTCCATCACTAGGGGTTCTCGGGCCGACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCG
TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCAACGACCCCCGCCAT
TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGAC
GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATC
ATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATT
ATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGGTGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCCCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATTATTTTGTGCAGCG
ATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGGGGCGGGGCGGGGCGAGGG
GCGGGGCGGGGCGAGGGCGGAGAGGTGCGGGCGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTC
CGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGGCGGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAG
CGCGCGGGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCCG
CTCGCGCCCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTACTCCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCTCCGGGCTGTAATTAGCGTTGGTTAATGACGGCTCGTTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCAGCC
CGCGTGCCTCCCGGGCGTGTGAGCGCTGCGGGCGGGCGGGCGGGGCTTTGTGCGCTC
GCGTGTGCGGAGGGGAGCGCGGCCGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGCT
GCGAGGGGAACAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGG
TGTGGGCGGGCGGTGCGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCGAGTTGCTG
AGCACGGCCCGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGGGGGCTCGCC
GTGCCGGGCGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCTC
GGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGCGGGGCCCGGAGCGCCGGCGGCTG
TCGAGGCGGGCGAGCCGACCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCAGAGGGCGC
AGGGACTTCCTTTGTCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCCGC
ACCCCTCTAGCGGGCGGGGCGAAGCGGTGCGGGCGGGCAGGAAGGAAATGG
GCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTGCAGCGCGCCGCTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTC
GGGGCTGTCCGCGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTT
GGCTTCTGGCGTGTGACGGGCGGCTCTAGAGCCTCTGTAACCATGTTTCATGCCTTC

TTCTTTTTCCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGC
 CTAGCCAGCAGAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTGTTCAGCTTCGCCTGTG
 CTCTGGGAGTTGTGACAGCCCTGGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACAGTGTGTG
 GCAAGACAGGGCCCTGCTGGTTAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAAGTTCATG
 GCGGAGATGCAGTACGGCCTGTTCCATGGCGAAGGGCGTCAGACAGTGTGGCCTGGG
 AGCCAGACCTTTCAGATTCAGCTTCTTCCCAGACCTGCTGAAGCTATCCCCGTGTC
 CATCCACGTGAACGTGATCCTGTTACGCGCCATCCTGATCGTGTGACAATGGTCGG
 AACCGCCTTCTTCATGTACAACGCCCTTCGGCAAGCCCTTCGAGACACTGCATGGACC
 TCTGGGCCCTGTACCTGCTGAGCTTATCAGCGGCAGCTGTGGCTGCCTGGTCATGAT
 TCTGTTCCGCAGCGAAGTGAAGATCCACCACCTGAGCGAGAAGATCGCCAACTACA
 AAGAGGGCACCTACGTCTACAAGACCCAGTCCGAGAAGTACACCACCAGCTTTTGG
 GTTATCTTCTTCTGTTTCTTCGTGCACTTCCCTGAACGGCCTGCTGATCAGACTGGCCG
 GCTTCCAGTTTCCATTCGCCAAGAGCAAGGACGCCGAAACCACAAACGTGGCCGCC
 GATCTGATGTACGGATCCGAGCAGAACTCATCTCTGAAGAAGATCTGGAACAAAA
 GTTGATTTTCAGAAGAAGATCTGGAACAGAAGCTCATCTCTGAGGAAGATCTGAAGC
 GGAAGAGAAGAGGGCGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGA
 GAACCCCGGACCTATGCAGGCTCTGCAGCAGCAGCCAGTGTTCCCCGATCTGTGAA
 AGCCATTCTGTGACATCCATGTCAACGTATCCTCTTCTCTGCCATCCTCATTGTCT
 CTAATATGTTGGAACGGCCTTTTTATGTATAATGCCTTTGGGAAGCCGTTTGAA
 ACCCTGCACGGACCCCTGGGACTCTATCTCTGAGCTTCATCTCCGGCTCTTGCGGCT
 GCCTCGTATGATCCTCTTTGCCTCTGAAGTCAAAATTCACCACCTGTCTGAGAAAA
 TTGCTAATTACAAAGAAGGGACATACGTTTACAAAACGCAGAGCGAAAAGTATACG
 ACCAGTCTCTGGCTGACCAAGGGCCACTCTGGATCCGACTACAAAGACCATGACGG
 TGATTATAAAGATCATGACATCGATTACAAGGATGACGATGACAAGTAAGAGCTCG
 CTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCC
 GTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAATAAAAATGAG
 GAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCAATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGG
 CAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGG
 TGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTA
 GTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGA
 CCAAAGGTCGCCCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGC
 GCGCAGCTGCCTGCAGG

SEQ ID NO: 50 - CLRN-10NF:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGGCTCGGG
 CGACCTTTGGTTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC
 AACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
 ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCATATATGGAGTTCCGCG
 TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCAT
 TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGAC
 GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATC

ATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATT
ATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATTATTTTGTGCAGCG
ATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGG
GCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTC
CGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGGCGGGCGGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAG
CGCGCGGGCGGGGAGTCGCTGCGTTGCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGC
CTCGCGCCGCCGCCCGGGCTGACTGACCGGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCTCCGGGTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTCGTTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCCGTGCAGCC
CGCGCTGCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGGGGGCTTTGTGCGCTCC
GCGTGTGCGGAGGGGAGCGCGGCCGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGGCT
GCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCAGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGG
TGTGGGCGCGGGTCCGGGCTGTAAACCCCCCTGACCCCCCTCCCGAGTTGCTG
AGCACGGCCCCGCTTCGGGTGCGGGCTCCGTGCGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCC
GTGCCGGGCGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCCGCTC
GGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCGGAGCGCCGGCGGGTGC
TCGAGGCGCGGCGAGCCGACGCAATTGCCTTTATGGTAATCGTGCAGAGGGGCG
AGGGACTTCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCCGC
ACCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGG
GCGGGGAGGGCTTCGTGCGTCCCGCGCCGCGCTCCCTTCTCCCTTCCAGCCTC
GGCTTCTGCGGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCAATGCCTC
TTCTTTTCTACAGCTCCTGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGC
CTAGCCAGCAGAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTTCAGCTTCGCTGTG
CTCTGGGAGTTGTGACAGCCCTGGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACAGTGTGT
GCAAGACAGGCGCCCTGCTGGTTAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAAGTTCATG
GGCGAGATGCAGTACGGCTTCCATGGCGAAGGCGTCAGACAGTGTGGCTGGG
AGCCAGACCTTTCAGATTACGCTTCTTCCAGACCTGTGAAGGCTATCCCCGTGTC
CATCCACGTGAACGTGATCCTGTTACGCGCCATCCTGATCGTGTGACAATGGTCGG
AACCGCCTTCTCATGTACAACGCCTTCGGCAAGCCCTTCGAGACACTGCATGGACC
TCTGGGCTGTACCTGCTGAGCTTTATCAGCGGCGAGTGTGGCTGCCTGGTCAATGAT
TCTGTTCCGACGGAAGTGAAGATCCACCACCTGAGCGAGAAGATCGCCAACCTACA
AAGAGGGCACCTACGTCTACAAGACCCAGTCCGAGAAGTACACCACAGCTTTTGG
GTTATCTTCTTCTGTTTCTCGTGCCTTCTGAACGGCCTGTGATCAGACTGGCCG
GCTTCCAGTTTCCATTGCGCAAGAGCAAGGACGCCGAAACCACAAACGTGGCCGCC
GATCTGATGTACGGATCCTATCCCTATGATGTGCCAGACTATGCTAAGGGCGAAGGC
AGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGACCTATGCAGGC
TCTGCAGCAGCAGCCAGTGTCCCCGATCTGCTGAAAGCCATTCTGTGACATCCA
TGTAACGTCATCCTTCTCTGCCATCCTCATTGTCCTCACTATGGTTGGAACGGCC
TTTTTATGTATAATGCCTTTGGGAAGCCGTTTGAACCCCTGCACGGACCCCTGGGA
CTCTATCTCCTGAGCTTATCTCCGGCTCTTGCAGGCTGCCTCGTGTGATGATCCTTTG
CCTCTGAAGTCAAAATTCACCACCTGTCTGAGAAAATTGCTAATTACAAAGAAGGG
ACATACGTTTACAAAACGCAGAGCGAAAAGTATACGACCAGCTTCTGGCTGACCAA
GGGCCACTCTGGATCCGACTACAAAGACCATGACGGTGATTATAAAGATCATGACA
TCGATTACAAGGATGACGATGACAAGTAAGAGCTCGTGTGATCAGCCTCGACTGTGC
CTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCGTGCCTTCTTGACCCTGGA
AGGTGCCACTCCACTGTCTTTTCTAATAAAATGAGGAAATTCATCGCATTGTCT
GAGTAGGTGTCAATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGAGG
ATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGA
ATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGTGGAGTTGGCCACTCC
CTCTCTGCGGCTCGCTCGCTACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTGCCCCGACGCC
GGGCTTTGCCGGGCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGAGCTGCCTGCAGG

SEQ ID NO: 51 - CLRN-11:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGG
CGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC
AACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCG
TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCCTGGCTGACCGCCAACGACCCCCGCCAT
TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGAC
GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTGGCAGTACATCAAGTGTATC
ATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCCTGGCATT
ATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGGTGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATTATTTTGTGCAGCG
ATGGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGGCCAGGCGGGGGGGGGCGGGCGAGGG
GCGGGGGCGGGGGGAGGCGGAGAGGTGCGGGCGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGTTC
CGAAAGTTTCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAG
CGCGCGGGGGGGGAGTGCCTGCGTTGCCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCCG
CTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTCGTTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCAGCC
CGCGCTGCCCGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGGGGCTTTGTGCGTCC
GCGTGTGCGGAGGGGAGCGCGGCCGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGGCT
GCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCAGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGG
TGTGGGGCGGGCGGTGCGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTG
AGCACGGCCCCGGTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGCGTGGCGGGGGCTCGCC

GTGCCGGGCGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCTC
GGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGCGGGCCCCGGAGCGCGGGCGCTG
TCGAGGCGGGGAGCCGAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGC
AGGGACTTCTTTGTCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCCGC
ACCCCTCTAGCGGGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGG
GCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTC
GGGGCTGTCCGCGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGTTC
GGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTC
TTCTTTTCTACAGCTCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGC
CTAGCCAGCAGAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTTCAGCTTCGCTGTG
CTTGGGAGTTGTGACAGCCCTGGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACAGTGCTGT
GCAAGACAGGCGCCCTGCTGTTAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAAGTTCATG
GGCGAGATGCAGTACGGCCTGTTCCATGGCGAAGGCGTCAGACAGTGTGGCCTGGG
AGCCAGACCTTTCAGATTCAGCTTCTTCCAGACCTGCTGAAGGTATCCCCGTGTC
CATCCAGTGAACGTGATCCTGTTACGCGCCATCCTGATCGTGCTGACAATGGTCGG
AACCGCCTTCTCATGTACAACGCCTTCGGCAAGCCCTTCGAGACACTGCATGGACC
TCTGGCCTGTACCTGCTGAGCTTATCAGCGGCAGCTGTGGCTGCCTGGTCATGAT
TCTGTTGCCAGCGAAGTGAAGATCCACCACCTGAGCGAGAAGATCGCCAACATA
AAGAGGGCACCTACGTCTACAAGACCCAGTCCGAGAAGTACACCACAGCTTTTGG
GTTATCTTCTTCTGTTTCTTCGTGCACTTCTTGAACGGCCTGCTGATCAGACTGGCCG
GCTTCCAGTTTCCATTCGCCAAGAGCAAGGACGCCGAAACCACAAACGTGGCCGCC
GATCTGATGTACGGATCCTATCCCTATGATGTGCCAGACTATGCTAAGCGGAAGAGA
AGAGGCGAAGGCGAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCG
GACCTATGCAGGCTCTGCAGCAGCAGCCAGTGTTCCCGATCTGCTGAAAGCCATTC
CTGTCAGCATCCATGTCAACGTCATCCTTCTCTGCCATCCTCATTGTCCCTACTAT
GGTTGGAACGGCCTTTTATGTATAATGCCTTTGGGAAGCCGTTTGAAACCCTGCA
CGGACCCTGGGACTCTATCTCCTGAGCTTCTTCCGGCTCTTGGCGGTGCCTCGTG
ATGATCCTCTTTGCCTCTGAAGTCAAAAATCACACCTGTCTGAGAAAATTGCTAAT
TACAAAGAGGGACATACGTTTACAAAACGCAGAGCGAAAAGTATACGACCAGCTT
CTGGCTGACCAAGGGCCACTCTGGATCCGACTACAAAGACCATGACGGTGATTATA
AAGATCATGACATCGATTACAAGGATGACGATGACAAGTAAGAGCTCAAGGCAAAC
CTTCTATAATTTTACAAGGGAGTAGACTTGGCTTGGTCACTTTTAGATGTGGTTAAT
TTTGCATATCCTTTTAGTCTGCATATATTAAGCATCAGGACCCTTCGTGACAATGTT
TACAAATTACGTACTAAGGATACAGGCTGGAAAAGTAAGGGAAGCAGAAGGAAGGC
TTTGAAGAGTTGTTTATCTGGTGGGAAATGCTTGACCCAGGTAGTCAAAGGCAGT
TGACTAGAATCGACAAATGTTACTCCATATATATATATATGTGTGTGTGTGTAA
GATGTCTTCTATCAAAAAGATATCAAAGGCACATGGAATATATTTAATAAAAAACA
AATAATATCTCTAATATCCACACATTTGTTGCCAGATTTAGAAAACTGAGCTGC
AATCGCTTTCCTAAAAACAGTAGTGTATTAATGAACATCTATAAAATGTATCAACAC
ACATTTTAAAAAATTTGTTTAAAGTATACTCTTAGGCCAGGCGTGGTGACTCACACC

TGTAATCCAGCACTTCAGGAGGCCAAGGTGGGAAGATCATTGAGTTCAGGAGTTC
 GAGTTACAGCCTGGGCAATAAAGTGAGACCCTGTCACAAACAAAATAAAAAATAA
 AATAAATATAAAATATAGGCTTTAAAAAAGCATAGTCTTATTAACCATGTCTGTTGG
 TCAAAATCTGCAAACTCTAAAAGAAGAAAAGAAGAAAAACCAACGTTAGGGTATT
 TTTCCCTCCCGTGCCTGAGTCCCAATTACATTCACGACAGTACTTTCAATGAACATAAT
 TGTTAGGACCCTGAGGAATCATGAAAAATGATCTCTGCTTAGTACATTTGATGCAA
 AATGACTTATTAGGGGCTGTTTTCTAGCTATAGTGTCTCGAGTACTAATATGCAATT
 ATGAAAATTATATTAATCTGGGATTATGACGGTATCACTGTATCATCTTGGTCTTGT
 TCTGGCTGTCACCAAGCATGACCCAGGTCAACTTTTTTTTTCCCTGAATTACCCATC
 AAATTGATCTGCAGCTGACTAAAGGCCACAGCTGAGCCTGGAACTGACCCTTCCTTC
 ATCCTCAACCTGCTGTCTCCAGAAAGCACCAAGGAAAAAGCAGAGAATGACAGCA
 AACAGATCACTAGGCCTCTGACCACAGGTGCTGAGTACTCAGCAGCCCTCATATAAT
 AGGTTTGAAAGTACTCCTTAAAAATAAAACACTGTTTCCCTTTGGAACTATTTACAAG
 GATGAAACAACCGTATACCTGAGAAATAACTTGCTCTGGTGTCAATTCGCTATTCGC
 CAGCAGACATCAGAACACACCGAGTTTCCAGATGCTGGTTTTTCCCTTAAATCAGG
 AAATACACCTGGACAATTTCTAGAAGACAGGCCTCTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCA
 TCTGTTGTTTGGCCCTCCCCGTCCTTCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTG
 TCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCAATTCTA
 TTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAG
 CAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCT
 CGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCT
 CGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCCGGGCTTTGCCCGGGCG
 GCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG

SEQ ID NO: 52 - CLRN-1 myc:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGTCACTGAGGCCGCCGGGCGTGGG
 CGACCTTTGGTGCGCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC
 AACTCCATCACTAGGGGTTCCCTGCGGCCGACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
 ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTCCGCG
 TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCAAACGACCCCGCCAT
 TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCAATAGGGACTTTCATTGAC
 GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATC
 ATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATT
 ATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
 TCATCGCTATTACCATGGGTGAGGTGAGCCCCAGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
 CCCCCCTCCCCACCCCAATTTGTATTTATTTATTTTAAATTTTGTGCAGCG
 ATGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGG
 GCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTC
 CGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAG
 CGCGCGGGGGGGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCCGC
 CTCGCGCCGCCCGCCCGGCTCTGACTGACCGGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCG

GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTCGTTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCC
CGCGCTGCCCGCGGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCC
GCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCT
GCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGG
TGTGGGCGCGGGCTCGGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCGAGTTGTG
AGCACGGCCCCGCTTCGGGTGCGGGCTCCGTGCGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCC
GTGCGGGCGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGCGGGCGGGGCCCGCTC
GGGCCGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGCGGCCCGGAGCGCCGGCGGGCTG
TCGAGGCGCGGCGAGCCGACGCCATTGCCTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGC
AGGGACTTCTTTGTCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCCGCC
ACCCCTCTAGCGGGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGCGAGGAAGGAAAATGG
GCGGGGAGGGCTTCGTGCGTCCCGCGCCCGCTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTC
GGGGCTGTCCCGGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGGTTC
GGCTTCTGGCGTGTGACCGCGGCTCTAGAGCCTCTGTAACCATGTTTCATGCCTC
TTCTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGC
CTAGCCAGCAGAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTGTTCAGCTTCGCTGTG
CTCTGGGAGTTGTGACAGCCCTGGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACAGTGCTGT
GCAAGACAGGGCCCTGCTGGTTAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAAGTTCATG
GGCGAGATGCAGTACGGCCTGTCCATGGCGAAGGCGTCAGACAGTGTGGCCTGGG
AGCCAGACCTTCAGATTCAGCTTCTCCAGACCTGCTGAAGGCTATCCCCGTGC
CATCCACGTGAACGTGATCCTGTTCAGCGCCATCCTGATCGTGTGACAATGGTCGG
AACCGCCTTCTTCATGTACAACGCCTTCGGCAAGCCCTTCGAGACTGCATGGACC
TCTGGGCCGTACCTGCTGAGCTTTATCAGCGGCAGCTGTGGCTGCCTGGTCATGAT
TCTGTTCCGACGGAAGTGAAGATCCACCACCTGAGCGAGAAGATCGCCAACACTACA
AAGAGGGCACCTACGTCTACAAGACCCAGTCCGAGAAGTACACCACCAGCTTTTGG
GTTATCTTCTTCTGTTCTTCGTGCACTTCTGAACGGCCTGCTGATCAGACTGGCCG
GCTTCCAGTTTCCATTCGCAAGAGCAAGGACGCCGAAACCACAAACGTGGCCGCC
GATCTGATGTACGGATCCGAGCAGAACTCATCTCTGAAGAAGATCTGGAACAAAA
GTTGATTCAGAAGAAGATCTGGAACAGAAGCTCATCTCTGAGGAAGATCTGAAGC
GGAAGAGAAGAGGCGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGA
GAACCCCGACCTATGCAGGCTCTGCAGCAGCAGCCAGTGTCCCGATCTGCTGAA
AGCCATTCCTGTGAGCATCCATGTCAACGTATCCTTCTCTGCCATCCTCATTGTC
CTCACTATGGTTGGAACGGCCTTTTTATGTATAATGCCTTTGGGAAGCCGTTTGA
ACCCCTGCACGACCCCTGGGACTCTATCTCCTGAGCTTCATCTCCGGCTCTTGGGCT
GCCTCGTGATGATCCTCTTTGCCTCTGAAGTCAAAATTCACCACCTGTCTGAGAAAA
TTGCTAATTACAAAGAAGGGACATACGTTTACAAAACGCAGAGCGAAAAGTATACG
ACCAGCTTCTGGCTGACCAAGGGCCACTTGGATCCGACTACAAAGACCATGACGG
TGATTATAAAGATCATGACATCGATTACAAGGATGACGATGACAAGTAAGAGCTCA

AGGCAAACCTTTCTATAATTTTACAAGGGAGTAGACTTGCTTTGGTCACTTTTAGAT
 GTGGTTAATTTTGCATATCCTTTTAGTCTGCATATATTAAGCATCAGGACCCTTCGT
 GACAATGTTTACAAATTACGTACTAAGGATACAGGCTGGAAAAGTAAGGGAAGCAGA
 AGGAAGGCTTTGAAAAGTTGTTTTATCTGGTGGGAAATTGCTTGACCCAGGTAGTCA
 AAGGCAGTTGACTAGAATCGACAAATTGTTACTCCATATATATATATATGTGTGTGT
 GTGTGTAAGATGTCTTCTATCAAAAAGATATCAAAGGCACATGGAATATATTTTAA
 TAAAAACAAATAATATCTCTAATATATCCACACATTTGTTGCCAGATTTTCAGAAAAC
 TGAGCTGCAATCGCTTTCCTAAAACAGTAGTGTATTAATGAACATCTATAAAATGT
 ATCAACACACATTTTAAAAAATTTGTTTAAAGTATACTCTTAGGCCAGGCGTGGTGA
 CTCACACCTGTAATTCAGCACTTCAGGAGGCCAAGGTGGGAAGATCATTTGAGTTC
 AGGAGTTCGAGTTACAGCCTGGGCAATAAAGTGAGACCCTGTCACTAACAAAATTA
 AAAAAATAAAATAAATAAATAAATAGGCTTTAAAAAAGCATAGTCTTATTAACCAT
 GTCTGTTGGTCAAAATCTGCAAACCTCTAAAAGAAGAAAAGAAGAAAAACCAACGT
 TAGGGTATTTTTCTCCCGTGCCTGAGTCCCAATTACATTCACGACAGTACTTTCAAT
 GAACATAATTGTTAGGACCCTGAGGAATCATGAAAAATGATCTCTGCTTAGTACAT
 TTGATGCAAAATGACTTATTAGGGGCTGTTTTCTAGCTATAGTGTCTCGAGTACTA
 ATATGCAATTATGAAAATTATATTAATCTGGGATTATGACGGTATCACTGTATCAT
 CTTGGTCTTGTCTGGCTGTACCAAGCATGACCCAGGTCAACTTTTTTTTTCCCGTG
 AATTACCCATCAAATTGATCTGCAGCTGACTAAAGGCCACAGCTGAGCCTGGAAC
 GACCCTTCCTTCATCCTCAACCTGCTGTCTCCAGAAAGCACCAAGGAAAAAGCAGA
 GAATGACAGCAAACAGATCACTAGGCCTCTGACCACAGGTGCTGAGTACTCAGCAG
 CCCTCATATAATAGGTTTGAAAGTACTCCTTAAAAATAAAACACTGTTCCCTTTGGA
 ACTATTTACAAGGATGAAACAACCGTATACCTGAGAAATAACTTGCTCTGGTGTCAA
 TTCGCTATTCGCCAGCAGACATCAGAACACACCGAGTTTCAGATGCTGGTTTTTCC
 CCTTAAATCAGGAAATACACCTGGACAATTTCTAGAAGACAGGCCTCTGTGCCTTCT
 AGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCGGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTG
 CCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATGCATCGCATTGTCTGAGTA
 GGTGTCATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGG
 GAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCA
 GCTGACGTGCCTCGGACCCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTC
 TGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGCGACCAAAGGTGCCCCGACGCCCGGGC
 TTTGCCCGGGCGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG

SEQ ID NO: 53 - CLRN-11NF:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGGCTCGGG
 CGACCTTTGGTCGCCCCGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGGGGAGTGGCC
 AACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
 ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTTCATAGCCATATATGGAGTTCCGCG
 TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCAACGACCCCCGCCAT
 TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGAC
 GTCAATGGGTGGACTATTACGGTAAACTGCCCACTGGCAGTACATCAAGTGTATC

ATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCCTGGCATT
ATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGGTGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTTATTTTAAATTATTTTGTGCAGCG
ATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGG
GCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTC
CGAAAGTTTCCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAAGCGAAG
CGCGCGGGGCGGGAGTGCCTGCGTTGCCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCCCG
CTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGTGTAATTAGCGCTTGGTTTAAATGACGGCTCGTTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCCGTGCAGCC
CGCGTGCCTCGGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGGGCGGGGCTTTGTGCGCTCC
GCGTGTGCGGAGGGGAGCGGCCGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGTGAACAGGGG
GTGGGGGCGCGGTCGGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTG
AGCACGGCCCCGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGGGGGTTCGCG
GTGCCGGGCGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCTC
GGCCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCGGAGCGCCGCGGCTG
TCGAGGCGCGGCGAGCCGAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCAGAGGGGCGC
AGGGACTTCCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCGC
ACCCCTCTAGCGGGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGCGCAGGAAGGAAATGG
GCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCGCGCCCGCTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTC
GGGGCTGTCCGCGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTT
GGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTC
TTCTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGC
CTAGCCAGCAGAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTTCAGCTTCGCGCTGTG
CTCTGGGAGTTGTGACAGCCCTGGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACAGTGCTGT
GCAAGACAGGCGCCCTGCTGGTTAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAAGTTCATG
GGCGAGATGCAGTACGGCCTGTCCATGGCGAAGGCGTCAGACAGTGTGGCCTGGG
AGCCAGACCTTTCAGATTAGCTTCTTCCAGACCTGCTGAAGGCTATCCCCGTGTC
CATCCACGTGAACGTGATCCTGTTACAGCGCCATCCTGATCGTGTGACAATGGTCGG
AACCGCCTTCTCATGTACAACGCCTTCGGCAAGCCCTTCGAGACACTGCATGGACC
TCTGGGCCTGTACCTGTGAGCTTATCAGCGGCAGCTGTGGCTGCCTGGTCATGAT
TCTGTTCCGACGGAAGTGAAGATCCACCACCTGAGCGAGAAGATCGCCAACTACA
AAGAGGGCACCTACGTCTACAAGACCCAGTCCGAGAAGTACACCACCAGCTTTTGG
GTTATCTTCTTCTGTTCTTCGTGCACTTCTGAAACGGCCTGCTGATCAGACTGGCCG
GCTTCCAGTTTCCATTCGCCAAGAGCAAGGACGCCGAAACCACAAACGTGGCCGCC
GATCTGATGTACGGATCCTATCCCTATGATGTGCCAGACTATGCTAAGGGCGAAGGC
AGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGACCTATGCAGGC

TCTGCAGCAGCAGCCAGTGTTCCTCCCGATCTGCTGAAAGCCATTCCTGTCAGCATCCA
TGTC AACGTCATCCTCTTCTCTGCCATCCTCATTGTCCTCACTATGGTTGGAACGGCC
TTTTTTATGTATAATGCCTTTGGGAAGCCGTTTAAAACCCTGCACGGACCCCTGGGA
CTCTATCTCCTGAGCTTCATCTCCGGCTCTTGC GGCTGCCTCGTGATGATCCTCTTTG
CCTCTGAAGTCAAAAATTCACCACCTGTCTGAGAAAATTGCTAATTACAAAAGAGGG
ACATACGTTTACAAAACGCAGAGCGAAAAGTATACGACCAGCTTCTGGCTGACCAA
GGGCCACTCTGGATCCGACTACAAAGACCATGACGGTGATTATAAAGATCATGACA
TCGATTACAAGGATGACGATGACAAGTAAGAGCTCAAGGCAAACCTTCTATAAATTT
TACAAGGGAGTAGACTTGCTTTGGTCACTTTTAGATGTGGTTAATTTTGCATATCCTT
TTAGTCTGCATATATTAAGCATCAGGACCCTTCGTGACAATGTTTACAAAATTACGT
ACTAAGGATACAGGCTGGAAAGTAAGGGAAGCAGAAGGAAGGCTTTGAAAAGTTG
TTTTATCTGGTGGGAAATGCTTGACCCAGGTAGTCAAAGGCAGTTGACTAGAATCG
ACAAAATTGTTACTCCATATATATATATATGTGTGTGTGTGTGTAAGATGTCTTCCTAT
CAAAAAGATATCAAAGGCACATGGAATATATTTAATAAAAAACAAATAATATCTCT
AATATATCCACACATTTGTTGCCAGATTTAGAAAACCTGAGCTGCAATCGCTTTCCCT
AAAACAGTAGTGTATTAATGAACATCTATAAAATGTATCAACACACATTTAAAAA
AATTTGTTTAAAGTATACTCTTAGGCCAGGCGTGGTGACTCACACCTGTAATCCAG
CACTTCAGGAGGCCAAGGTGGGAAGATCATTGAGTTTCAGGAGTTTCAGGTTACAGC
CTGGGCAATAAAGTGAGACCCTGTCACTAACAAAATTAATAAATAAATAAATAAATA
AAATATAGGCTTTAAAAAAGCATAGTCTTATTAACCATGTCTGTTGGTCAAAAATCTG
CAAACCTCTAAAAGAAGAAAAGAAGAAAAACCAACGTTAGGGTATTTTTCTCCCG
TGCCTGAGTCCCAATTACATTCACGACAGTACTTCAATGAACATAATTGTTAGGAC
CACTGAGGAATCATGAAAAATGATCTCTGCTTAGTACATTTGATGCAAAATGACTTA
TTAGGGGCTGTTTTCTAGCTATAGTGTCTCGAGTACTAATATGCAATTATGAAAATT
ATATTAATCTGGGATTATGACGGTACTACTGTATCATCTTGGTCTTGTCTGGCTGT
CACCAAGCATGACCCAGGTCAACTTTTTTTTTCCCTGAATTACCCATCAAATTGATC
TGCAGCTGACTAAAGGCCACAGCTGAGCCTGGAAGTACCCTTCCTTCATCCTCAAC
CTGCTGTCTCCAGAAAAGCACCAAGGAAAAAGCAGAGAATGACAGCAAACAGATC
ACTAGGCCTCTGACCACAGGTGCTGAGTACTCAGCAGCCCTCATATAATAGGTTTGA
AAGTACTCCTTAAAAATAAAACTGTTTCCCTTTGGAAGTATTTACAAGGATGAAAC
AACCGTATACCTGAGAAATAACTTGCTCTGGTGTCAATTCGCTATTCGCCAGCAGAC
ATCAGAACACACCGAGTTTCCAGATGCTGGTTTTTCCCTTAAATCAGGAAATACAC
CTGGACAATTTCTAGAAGACAGGCCTCTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTGTT
TGCCCTCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCTTTCT
AATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGG
GTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGC
TGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCT
AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTG
AGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCGACGCCGGGCTTTGCCGGGCGGCCTCAGTG
AGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG

SEQ ID NO: 54 - CLRN-12:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGG
CGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC
AACTCCATCACTAGGGGTTCCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCG
TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCAT
TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGAC
GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATC
ATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATT
ATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGGTGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATATTTTGTGCAGCG
ATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGG
GCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTC
CGAAAGTTTCTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAG
CGCGCGGGCGGGGAGTTCGCTGCGTTGCCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCCG
CTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTACTCCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTCGTTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCAGCC
CGCGCTGCCCGGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGGGGCTTTGTGCGCTCC
GCGTGTGCGGAGGGGAGCGCGGCCGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGCT
GCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCAGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGG
TGTGGGCGGGCGGTGCGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCGAGTTGCTG
AGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGGGGCGGGCCTC
GGCCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCCCGGAGCGCCCGGGCGGGCTG
TCGAGGCGCGGCGAGCCGAGCCATTGCCTTTATGTTAATCGTGCAGAGGGCGC
AGGGACTTCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCCGCG
ACCCCTCTAGCGGGCGGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGG
GCGGGGAGGGCTTCGTGCGTGCAGCGCCGCGCGTCCCTTCTCCCTCTCAGCCTC
GGGGCTGTCCGCGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTTC
GGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTTC
TTCTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTAGGAGATACT
TGAAGGCAGTTTGAAGACTTGTTTTACAGATTCTTAGTCCAAAGATTTCCAATTAG
GGAGAAGAAGCAGCAGAAAAGGAGAAAAGCCAAGTATGAGTGATGATGAGGCCTT
CATCTACTGACATTTAACCTGGCGAGAACCCTCGATGGTGAAGTTGCCTTTTCAGCT
GGGAGCTGTCCGTTACGTTCCGTAATAAATGCAGTCAAAGAGGCAGTCCCTTCCCA
TTGCTCACAAGGTCTTGTTTTGAACCTCGCCCTACAGAAGCCGTTTCTCATCGCC
ACCATGCCTAGCCAGCAGAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTGTTCAGCTTC

GCCTGTGCTCTGGGAGTTGTGACAGCCCTGGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACA
GTGCTGTGCAAGACAGGCGCCCTGCTGGTTAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAA
GTTTCATGGGCGAGATGCAGTACGGCCTGTTCCATGGCGAAGGCGTCAGACAGTGTG
GCCTGGGAGCCAGACCTTTCAGATTACAGCTTCTTCCCAGACCTGTGAAGGCTATCC
CCGTGTCCATCCACGTGAACGTGATCCTGTTACAGCGCCATCCTGATCGTGTGACAA
TGGTCGGAACCGCCTTCTTCATGTACAACGCCTTCGGCAAGCCCTTCGAGACACTGC
ATGGACCTCTGGGCTGTACCTGCTGAGCTTTATCAGCGGCAGCTGTGGCTGCCTGG
TCATGATTCTGTTCCAGCGAAGTGAAGATCCACCACCTGAGCGAGAAGATCGCC
AACTACAAAGAGGGCACCTACGTCTACAAGACCCAGTCCGAGAAGTACACCACCAG
CTTTTGGGTTATCTTCTTCTGTTTCTTCGTGCACTTCTGAACGGCCTGCTGATCAGA
CTGGCCGGCTTCCAGTTTCCATTCCCAAGAGCAAGGACGCCGAAACCACAAAACGT
GGCCGCCGATCTGATGTACGGATCCTATCCCTATGATGTGCCAGACTATGCTTAAGA
GCTCAAGGCAAACCTTCTATAATTTTACAAGGGAGTAGACTTGCTTTGGTCACTTTT
AGATGTGGTTAATTTTGCATATCCTTTTAGTCTGCATATATTAAGCATCAGGACCT
TCGTGACAAATGTTTACAAATTACGTACTAAGGATACAGGCTGGAAAGTAAGGGAAG
CAGAAGGAAGGCTTTGAAAAGTTGTTTTATCTGGTGGGAAATTGCTTGACCCAGGTA
GTCAAAGGCAGTTGACTAGAATCGACAAAATTGTTACTCCATATATATATATGTGTGT
GTGTGTGTGTAAGATGCTTCTCTATCAAAAAGATATCAAAGGCACATGGAATATATT
TTAATAAAAACAAATAATATCTCTAATATATCCACACATTTGTTGCCAGATTTTCA
AAACTGAGCTGCAATCGCTTTCCTAAAACAGTAGTGTATTAATGAACATCTATAAA
ATGTATCAACACACATTTTAAAAAATTTGTTTAAAGTATACTTCTAGGCCAGGCGTG
GTGACTCACACCTGTAATTCCAGCACTTCAGGAGGCCAAGGTGGGAAGATCATTG
AGTTCAGGAGTTCGAGTTACAGTCTGGGCAATAAAGTGAGACCCTGTCCTAAACAA
AATTAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA
ACCATGTCTGTTGGTCAAAATCTGCAAACTCTAAAAGAAGAAAAGAAAAGAAAACCC
AACGTTAGGGTATTTTTCTCCCGTGCCTGAGTCCCAATTACATTCACGACAGTACTT
TCAATGAACATAATTGTTAGGACCACTGAGGAATCATGAAAAATGATCTCTGCTTAG
TACATTTGATGCAAAATGACTTATTAGGGGCTGTTTTCTAGCTATAGTGTCTCGAGT
ACTAATATGCAATTATGAAAATTATATTAATCTGGGATTATGACGGTATCACTGTGTA
TCATCTTGGTCTTGTCTGGCTGTCAACCAAGCATGACCCAGGTCAACTTTTTTTTTTCC
CCTGAATTACCCATCAAATGATCTGCAGCTGACTAAAGGCCACAGCTGAGCCTGGA
ACTGACCCTTCTTCATCCTCAACCTGCTGTCTCCAGAAAAGCACCAAGGAAAAAGC
AGAGAATGACAGCAAACAGATCACTAGGCCTCTGACCACAGGTGCTGAGTACTCAG
CAGCCCTCATATAATAGGTTTGAAAGTACTCCTTAAAAATAAAACACTGTTTCCCTTT
GGAACTATTTACAAGGATGAAACAACCGTATACCTGAGAAATAACTTGCTCTGGTGT
CAATTCGCTATTCGCCAGCAGACATCAGAACACACCGAGTTTCCAGATGCTCTGTGC
CTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCGTGCCTTCTTGACCCTGGA
AGGTGCCACTCCCACTGCTCTTCTTAATAAATAAAGGAAATTGCATCGCATTGTCT
GAGTAGGTGTCAATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGG
ATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGA
ATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCC
CTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCGACGCC
GGGCTTTGCCCGGGGGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG

SEQ ID NO: 55 - CLRN-13:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCCGGG
CGACCTTTGGTCGCCCCGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC
AACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCGG
TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCAACGACCCCCGCCCAT
TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGAC
GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATC
ATATGCCAAGTACGCCCCATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATT
ATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGGTGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCCCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATTATTTTGTGCAGCG
ATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGG
GCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTC
CGAAAGTTTCCTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAG
CGCGCGGGCGGGGAGTTCGCTGCGTTGCC TTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCG
CTCGCGCCCGCCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTACTCCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAAATGACGGCTCGTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCAGCG
CGCGTGCCTCGGGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGGGGCTTTGTGCGCTCC
GCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGCT
GCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGTGTGTGCGTGGGGGGTGTGAGAGGGGG
TGTGGGCGCGCGGTGCGGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTG
AGCACGGCCCCGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGGGGGCTCGCC
GTGCCGGGCGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCTC
GGGCCGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCGGAGCGCCGGCGGCTG
TCGAGGCGCGGCGAGCCGAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCAGAGGGGCGC
AGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGGCGCCGCGC
ACCCCTCTAGCGGGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCGGCGAGGAAGGAAATGG
GCGGGGAGGGCTTCGTGCGTGCCTGCGCGCCGCGCCGTCCTTCTCCCTCTCCAGCCTC
GGGGCTGTCCGCGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTT
GGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTTC
TTCTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGC
CTAGCCAGCAGAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTTCAGCTTCGCTGTG
CTCTGGGAGTTGTGACAGCCCTGGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACAGTGCTGT
GCAAGACAGGCGCCCTGCTGGTTAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAAGTTCATG

GGCGAGATGCAGTACGGCCTGTTCCATGGCGAAGGCGTCAGACAGTGTGGCCTGGG
AGCCAGACCTTTCCGGTTCAGCTGCTACTTTCTGGACCCCTTCATGGGCCTGCCTACC
GGCGTTCACATCTGCTGTCTCTGCCTTGCAGCACCAGCTGCAGAAGAGAGCACACC
AGCGAGAGAGTGAAGAGCCTGCCGGCTGTTTTCTGCCGTGCGGTCTAAACTGCAC
GCCGGACCTGCTGCCGCCACCAGCTTTTCTAGATTGCCCCAGAGCAACCCAGCGAG
CACCTAGACAGTGTACAGCCTGCTGTGCACCCCTACTGTGTGAATCACGGCGGC
GATTCTCTGCTGCATGTGCAGTGTCTTTGGAAAACCTTCGGCAGCGACTACAAGGAC
CACGACGGCGATTATAAGGATCACGATATCGATTACAAGGACGATGACGACAAGGG
CGAAGGCAGAGGCTCCCTGCTGACATGCGGAGATGTGAAGAGAACCCCGGACCTA
TGCCCTCTCAGCAGAAAAAGATTATTTCTGTATGGCTGGGGTGTCTCCTTCGCTTG
CGCCCTGGGTGTTGTTACCGCTCTCGGAACACCCTGTGGATTAAGGCTACCGTCT
GTGTA AACCGCGCTCTGCTCGTGAATGCCAGCGGACAAGAACTGGATAAGTTTA
TGGGAGAAATGAATATGGGCTCTTTCACGGCGAGGGTGTAGACAGTGGGACTC
GGCGTAGACCCTCAGATTCAGCTTCTTCCCAGACCTGCTGAAGGCTATCCCCGTG
TCCATCCACGTGAACGTGATCCTGTTACAGCGCCATCCTGATCGTGCTGACAATGGTC
GGAACCGCCTTCTTACGTACAACGCCCTTCGGCAAGCCCTTCGAGACACTGCATGGA
CCTCTGGGCCTGTACCTGCTGAGCTTTATCAGCGGCAGCTGTGGCTGCCTGGTCATG
ATTCTGTTGCCAGCGAAGTGAAGATCCACCACCTGAGCGAGAAGATCGCCAACTA
CAAAGAGGGCACCTACGTCTACAAGACCCAGTCCGAGAAGTACACCACAAGCTTTT
GGGTTATCTTCTCTGTTTCTTCTGCACTTCTGAAACGGCCTGCTGATCAGACTGGC
CGGCTCCAGTTTCCATTCGCCAAGTCCAAGGACGCCGAAACCACAAACGTGGCCG
CCGACCTGATGTACAGCGGCTACCCCTACGACGTGCCAGATTATGCATAAGAGCTCA
AGGCAAACCTTCTATAATTTTACAAGGGAGTAGACTTGCTTTGGTCACTTTTAGAT
GTGGTTAATTTGCATATCCTTTTAGTCTGCATATATTAAGCATCAGGACCCCTCGT
GACAATGTTTACAAATTACGTACTAAGGATACAGGCTGGAAAGTAAGGGAAGCAGA
AGGAAGGCTTTGAAAAGTTGTTTTATCTGGTGGGAAATTGCTTGACCCAGGTAGTCA
AAGGCAGTTGACTAGAATCGACAAATTGTTACTCCATATATATATATGTGTGTGTGT
GTGTGTGTGTGTGTGTAAAGATGCTTCTATCAAAAAGATATCAAAGGCACATGG
AATATATTTTAAATAAAAACAAATAATATCTCTAATATATCCACACATTTGTTGCCAG
ATTCAGAAAACCTGAGCTGCAATCGCTTTCCTAAAACAGTAGTGTATTAATGAACA
TCTATAAAATGTATCAACACACATTTTAAAAAATTTGTTTAAAGTATACTCTTAGGC
CAGGCGTGGTGACTCACACCTGTAATTCAGCACTTCAGGAGGCCAAGGTGGGAAG
ATCATTTGAGTTACAGGAGTTCGAGTTACAGGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTA
GTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGGCCCTCCCCCGTGCCTTCCCTTGACCCTGGAAGGTGC
CACTCCCACTGTCTTTCCTAATAAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAG
GTGTCAATCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGG
AAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAG
CTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCT
GCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCT
TTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGAGCTGCCTGCAGG

SEQ ID NO: 56 - CLRN-14:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGG
CGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC
AACTCCATCACTAGGGGTTCCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCGG
TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCCTGGCTGACCGCCAACGACCCCCGCCAT
TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGAC
GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATC
ATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATT
ATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGTATTACCATGGGTGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATTATTTTGTGCAGCG
ATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGG
GCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTC
CGAAAGTTTCCTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAG
CGCGCGGGGCGGGAGTTCGCTGCGTTGCCCTTCGCCCGTGCCTCCCGCGCCGC
CTCGCCCGCCCCCGCCGCTGACTGACCGGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTCGTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTGTGCGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGTGCCTGCGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCCGCTGCGGCC
CGCGCTGCCGCGGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCC
GCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGGCGGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGCT
GCGAGGGGAACAAAGCTGCGTGCGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGG
TGTGGGCGCGGCGGTGCGGCTGTAAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCGAGTTGTG
AGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGCGCGGGGCTCGCC
GTGCCGGGCGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCTC
GGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCGGAGCGCCGGCGGCTG
TCGAGGCGCGGCGAGCCGAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCAGAGGGGCG
AGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCGC
ACCCCTCTAGCGGGCGGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCGGCGAGGAAGGAAATGG
GCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCGCGCGCCGCTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTC
GGGGCTGTCGCGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTT
GGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGTAACCATGTTTCATGCCTT
TTCTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGC
CTAGCCAGCAGAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTTCAGCTTCGCTGTG
CTCTGGGAGTTGTGACAGCCCTGGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACAGTGTGT
GCAAGACAGGCGCCCTGCTGGTTAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAAGTTCATG
GGCGAGATGCAGTACGGCCTGTTCCATGGCGAAGGCGTCAGACAGTGTGGCCTGGG
AGCCAGACCTTCCGGTTCAGCTGCTACTTTCTGGACCCCTTCATGGGCCTGCCTACC
GGCGTCCACATCTGCTGTCTCTGCCTTGACAGACCAGCTGCAGAAGAGACACACC

SEO ID NO: 58 - CLRN-16:

CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGG
CGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC
AACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCG
TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCAACGACCCCGCCCAT
TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGAC
GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATC
ATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATT
ATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGGTGAGGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCCCCCAACCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATTTTGTGCAGCG
ATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGG
GCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTC
CGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGGCGGGCGGGCCCTATAAAAAGCGAAG
CGCGCGCGGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCGCCG
CTCGCGCCGCCCGCCCGGCTCTGACTGACCGGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTCGTTTCT
TTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGG
GAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGCGTGGGAGCGCCGCTGCGGCC
CGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCC
GCGTGTGCGGAGGGGAGCGCGGCCGGGGCGGTGCCCGCGGTGCGGGGGGGCT

GCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGG
 TGTGGGCGCGGCTCGGGCTGTAACCCCCCTGCACCCCCCTCCCGAGTTGCTG
 AGCACGGCCCCGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCC
 GTGCCGGGCGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCTC
 GGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCGGAGCGCCGGCGGCTG
 TCGAGGCGCGGAGCCGAGCCATTGCCTTTATGGTAATCGTGCAGAGGGGCGC
 AGGGACTTCCTTTGTCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCCG
 ACCCCCTCTAGCGGGCGGGGGCAAGCGGTGCGGCGCCGCGAGGAAGGAAATGG
 GCGGGGAGGGCTTCGTGCGTCGCCGCGCCCGTCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTC
 GGGGCTGTCCGCGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTT
 GGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTTCATGCCTC
 TTCTTTTCTACAGCTCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGC
 CTAGCCAGCAGAAAGAAAATCATCTTCTGCATGGCCGGCGTGTTCAGCTTCGCCTGTG
 CTCTGGGAGTTGTGACAGCCCTGGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACAGTGCTGT
 GCAAGACAGGCGCCCTGTGGTTAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAAGTTCATG
 GCGGAGATGACGTACGGCCTGTTCCATGGCGAAGGCGTCAGACAGTGTGGCCTGGG
 AGCCAGACCTTCCGGTTCAGCTGCTACTTTCTGGACCCCTTCATGGGCTGCCTACC
 GCGTTCACATCTGCTGTCTCTGCCTTGACAGCACCAGCTGCAGAAGAGAGCACACC
 AGCGAGAGAGTGCAAGAGCCTGCCGGCTGTTTTCTGCCGTGCGGTCTAAACTGCAC
 GCCGGACCTGTGCCGCCACCAGCTTTTCTAGATTGCCAGAGCAACCCAGCGAG
 CACCTTAGACAGTGTACAGCCTGTGTGTCACCCCTACTGTGTGAATCACGGCGGC
 GATTCTCTGCTGCATGTGCAGTGCTTTTGAAAACCTTCGGCAGCTAAGAGCTCAAG
 GCAAACCTTTCTATAATTTACAAGGAGTAGACTTGCTTTGGTCACTTTTAGATGTG
 GTTAATTTGCATATCCTTTTAGTCTGCATATATTAAGCATCAGGACCCTTCGTGAC
 AATGGTTACAAATTACGTACTAAGGATACAGGCTGGAAGTAAGGGAAGCAGAAGG
 AAGGTTGAAAAGTTGTTTATCTGGTGGGAAATTGCTTGACCCAGGTAGTCAAG
 GCAGTTGACTAGAATCGACAAATTGTTACTCCATATATATATATGTGTGTGTGTG
 TGTGTGTGTGTGTAAGATGTCTTCTATCAAAAAGATATCAAAGGCACATGGAAT
 ATATTTAATAAAAACAAATAATATCTCTAATATATCCACACATTTGTTGCCAGATTT
 CAGAAAAGTGAAGTGAATCGCTTTCCTAAAACAGTAGTGTATTAATGAACATCTA
 TAAAATGTATCAACACACATTTAAAAAATTTGTTAAAGTATACTCTTAGGCCAGG
 CGTGGTGACTCACACCTGTAATTCCAGCACTCAGGAGGCAAGGTGGGAAGATCA
 TTTGAGTTCAGGAGTTCGAGTTACAG_{gctgacgctcga}CTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCC
 ATCTGTGTTTGCCCTCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACT
 GTCCTTTCTAATAAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCT
 ATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGAGGATTGGGAAGACAATA
 GCAGGCATGCTGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGC
 CTCGGACCCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCG
 CTCGCTACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGG
 CGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG

SEQ ID NO: 59 - CLRN-17:

CCTGCAGGAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCGTCCGG
 CGACCTTTGGTCGCCCCGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCC
 AACTCCATCACTAGGGGTTCT

SEQ ID NO: 60 - CLRN-18:

CTGTCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGG
CGACCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGCC
AACTCCATCACTAGGGGTTCCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTT
ATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCG
TTACATAACTTACGGTAAATGGCCCCGCTGGCTGACCGCCAACGACCCCGCCCAT
TGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGAC
GTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATC
ATATGCCAAGTACGCCCTTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCCGCTGGCATT
ATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAG
TCATCGCTATTACCATGGGTGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCT
CCCCCCCCCCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAATTATTTTGTGACGCG
ATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGGGGCGGGGGCGGGGCGAGGG
GCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTC
CGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAG
CGCGCGGGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCG
CTCGCGCCCGCCCGCCCGGCTCTGACTGACCGCGTACTCCCACAGGTGAGCGGGCG
GGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTagcgcttggttaatgacggctgttctttctgtgctgctgaaag
ccttgaggggctcgggagctagagccttgtaacctgttcatgcttcttctttctacagctcctggcaactgctggttattgtcgt
tctcatcatttggcaagAGGAGATACTTGAAGCAGTTTGAAAGACTTGTTTTACAGATTCTT
AGTCCAAAGATTTCCAATTAGGGAGAAGAAGCAGCAGAAAAGGAGAAAAGCCAAG
TATGAGTGATGATGAGGCCTTCATCTACTGACATTTAACCTGGCGAGAACCGTCGAT
GGTGAAGTTGCCTTTTCAGCTGGGAGCTGTCCGTCAGCTTCCGTAATAAATGCAGT
CAAAGAGGCAGTCCCTTCCCATTGCTCACAAGGCTTGTTTTTGAACCTCGCCCTC
ACAGAAGCCGTTTCTCATCACCGGTGCCACCATGCCTAGCCAGCAGAAGAAAATCA
TCTTCTGCATGGCCGGCGTGTTCAGCTTCGCCTGTGCTCTGGGAGTTGTGACAGCCCT
GGGAACCCCTCTGTGGATCAAAGCCACAGTGCTGTGCAAGACAGGCGCCCTGTGCG
TTAATGCCTCTGGCCAAGAGCTGGACAAGTTCATGGGCGAGATGCAGTACGGCCTG
TTCCATGGCGAAGGCGTCAGACAGTGTGGCCTGGGAGCCAGACCTTTCAGATTGAG
CTTCTTCCAGACCTGCTGAAGGCTATCCCCGTGTCATCCACGTGAACGTGATCCT
GTTACAGCGCATCCTGATCGTGCTGACAATGGTCGGAACCGCCTTCTTCATGTACAA
CGCCTTCGGCAAGCCCTTCGAGACTGTCATGGACCTCTGGGCCTGTACCTGCTGAG
CTTTATCAGCGGCAGCTGTGGCTGCCTGGTCATGATTCTGTTTCGCCAGCGAAGTGAA
GATCCACCCTGAGCGAGAAGATCGCCAACCTACAAAGAGGGCACCTACGTCTACA
AGACCCAGTCCGAGAAGTACACCACAGCTTTTGGGTTATCTTCTTCTGTTTCTTCGT
GCACTTCTGAACGGCCTGCTGATCAGACTGGCCGGCTTCCAGTTTCCATTCCGCAA

дов последовательности SEQ ID NO: 12.

5. Композиция по п.4, где 5'-UTR содержит по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов последовательности SEQ ID NO: 12.

6. Композиция по п.5, где 5'-UTR содержит по меньшей мере 50 смежных нуклеотидов последовательности SEQ ID NO: 12.

7. Композиция по п.6, где 5'-UTR содержит по меньшей мере 80 смежных нуклеотидов последовательности SEQ ID NO: 12.

8. Композиция по любому из пп.1-3, где 5'-UTR содержит последовательность SEQ ID NO: 12.

9. Композиция по любому из пп.1-8, где кодирующая последовательность, кодирующая изоформу белка CLRN1, содержит последовательность SEQ ID NO: 4.

10. Композиция по любому из пп.1-9, где кодирующая последовательность, кодирующая изоформу белка CLRN1, состоит из SEQ ID NO: 4.

11. Композиция по любому из пп.1-10, где 3'-UTR содержит по меньшей мере 10 смежных нуклеотидов из SEQ ID NO: 15.

12. Композиция по п.11, где 3'-UTR содержит по меньшей мере 20 смежных нуклеотидов из SEQ ID NO: 15.

13. Композиция по п.12, где 3'-UTR содержит по меньшей мере 50 смежных нуклеотидов из SEQ ID NO: 15.

14. Композиция по п.13, где 3'-UTR содержит по меньшей мере 80 смежных нуклеотидов из SEQ ID NO: 15.

15. Композиция по любому из пп.1-14, где последовательность сигнала полиаденилирования содержит сигнал поли(A) бычьего гормона роста.

16. Композиция по п.15, где сигнал поли(A) бычьего гормона роста содержит последовательность SEQ ID NO: 20.

17. Композиция по любому из пп.1-16, где 5'-ITR содержит по меньшей мере 50 смежных нуклеотидов из SEQ ID NO: 14.

18. Композиция по любому из пп.1-17, где единичный вектор нуклеиновой кислоты представляет собой вектор AAV.

19. Композиция по любому из пп.1-18, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый наполнитель.

20. Набор для повышения экспрессии изоформы 1 белка CLRN1 в клетке млекопитающего, содержащий композицию по любому из пп.1-19.

21. Набор по п.20, дополнительно содержащий предварительно заполненный шприц, содержащий композицию.

22. Применение композиции для повышения экспрессии изоформы 1 белка CLRN1 в клетке млекопитающего по любому из пп.1-19, отличающееся тем, что она полезна для получения лекарственного средства, пригодного для лечения потери слуха у млекопитающего.

23. Применение композиции для повышения экспрессии изоформы 1 белка CLRN1 в клетке млекопитающего по любому из пп.1-19, отличающееся тем, что она полезна для получения лекарственного средства, подходящего для лечения синдрома Ушера типа III у млекопитающего.

24. Применение по п.22 или 23, где млекопитающим является человек.

25. Применение по п.24, где у человека синдром Ушера типа III.

26. Применение по любому из пп.22-25, где млекопитающее ранее было идентифицировано как имеющее дефектный ген CLRN1.

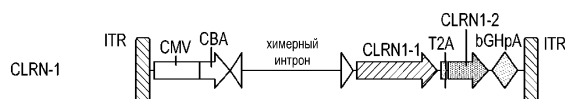
27. Применение по любому из пп.22 и 24-26, где потеря слуха связана с синдромом Ушера типа III.

28. Применение по любому из пп.22 и 24-27, где лекарственное средство составлено для введения в улитку млекопитающего.

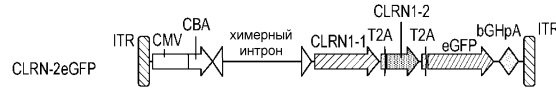
29. Применение по п.28, где лекарственное средство составлено для введения во внутреннюю волосковую клетку или наружную волосковую клетку улитки.

30. Применение по любому из пп.23-26, где лекарственное средство составлено для введения в глаз млекопитающего.

31. Применение по п.30, где лекарственное средство составлено для введения в клетку сетчатки глаза.



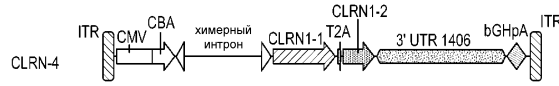
Фиг. 1



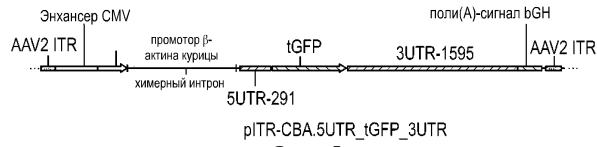
Фиг. 2



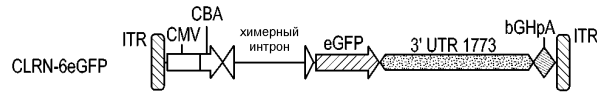
Фиг. 3



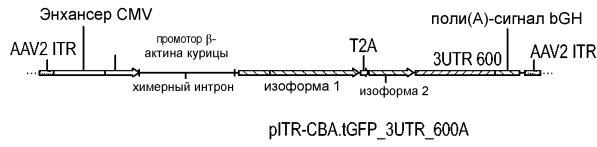
Фиг. 4



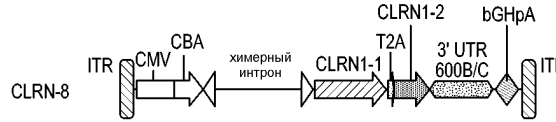
Фиг. 5



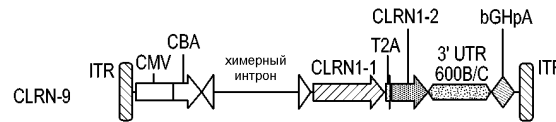
Фиг. 6



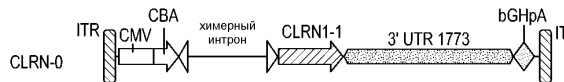
Фиг. 7



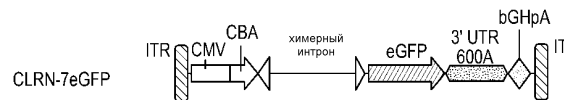
Фиг. 8



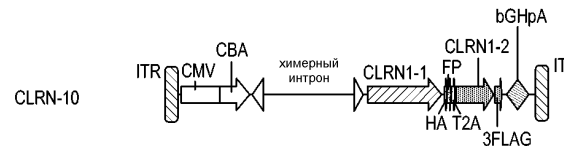
Фиг. 9



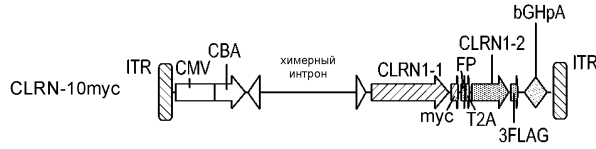
Фиг. 10



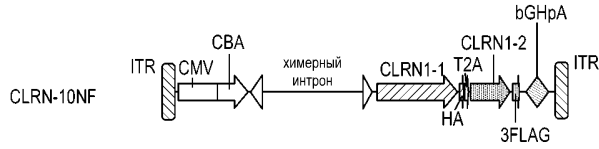
Фиг. 11



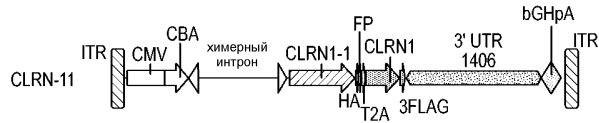
Фиг. 12



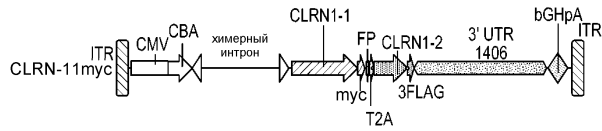
Фиг. 13



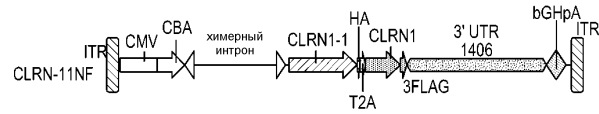
Фиг. 14



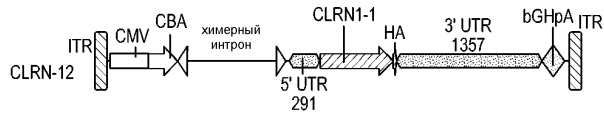
Фиг. 15



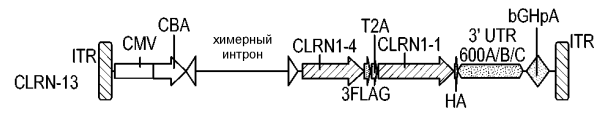
Фиг. 16



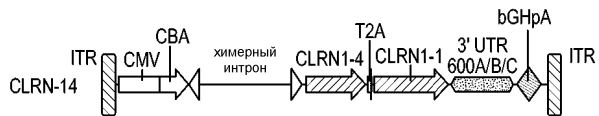
Фиг. 17



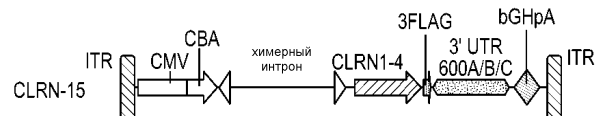
Фиг. 18



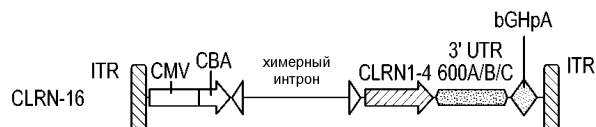
Фиг. 19



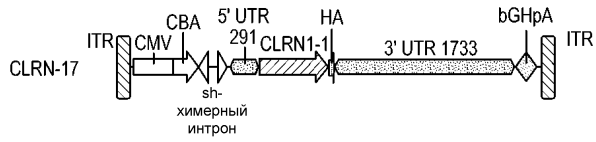
Фиг. 20



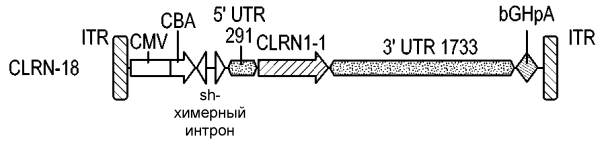
Фиг. 21



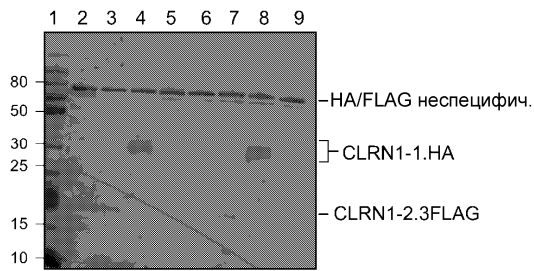
Фиг. 22



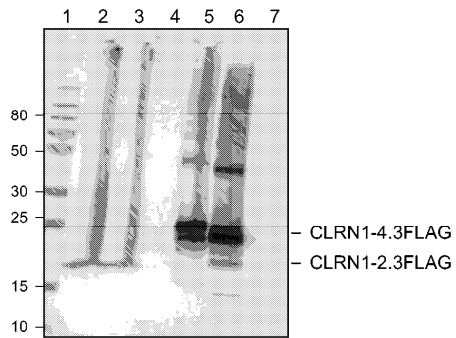
Фиг. 23



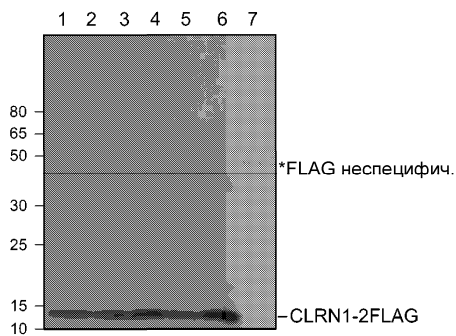
Фиг. 24



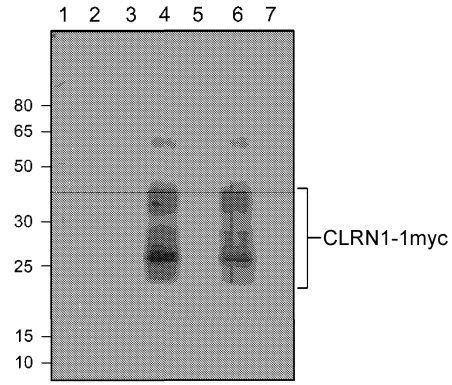
Фиг. 25



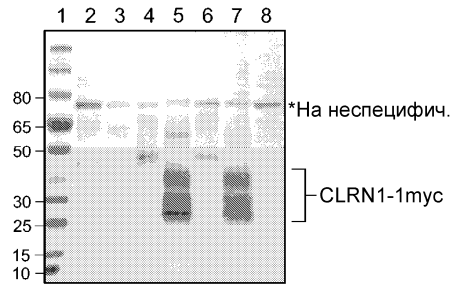
Фиг. 26



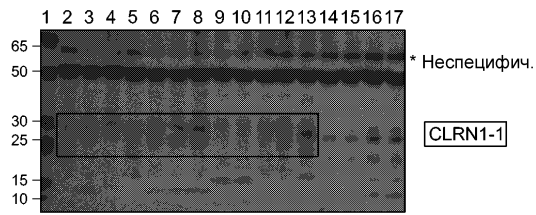
Фиг. 27



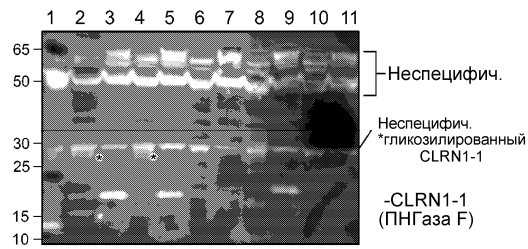
Фиг. 28



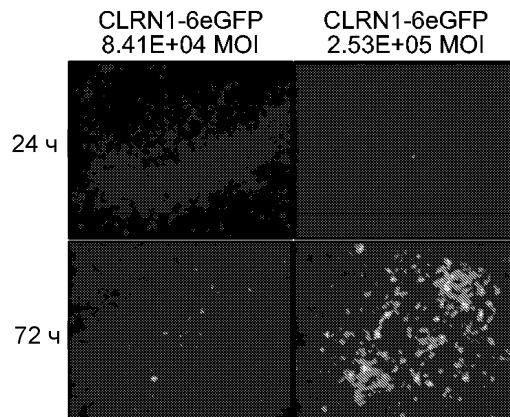
Фиг. 29



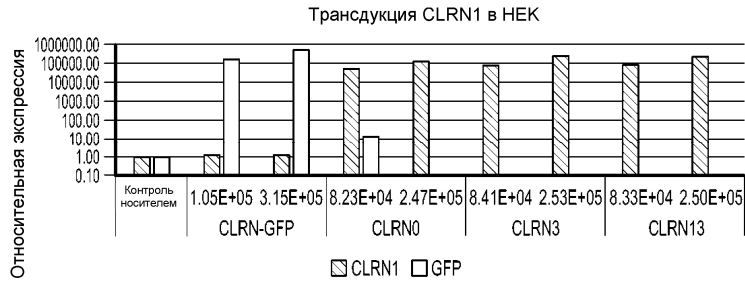
Фиг. 30



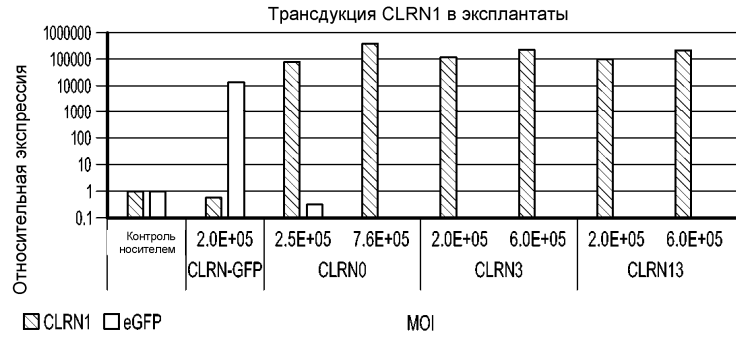
Фиг. 31



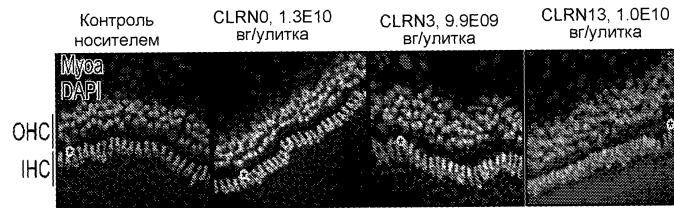
Фиг. 32



Фиг. 33

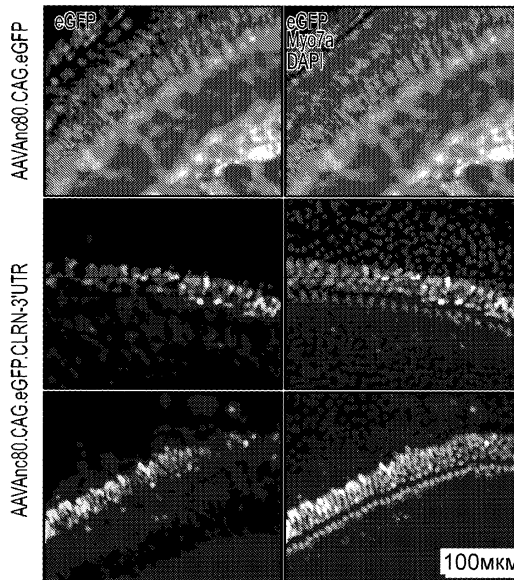


Фиг. 34



Фиг. 35

Экплантаты улитки, инфицированные 1E09 в/улитку AAVAnc80.CAG.eGFP.3'UTR



Фиг. 36

