

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012133318/15, 04.02.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.02.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.02.2010 US 61/337,465

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2014 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 10.07.2016 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US2009156475 A1, 18.06.2009.
UniProtKB - D1MAM2 (D1MAM2_HUMAN).
Tyrosine-protein kinase receptor. 19.01.2010,
Найдено в Интернет 31.08.2015 на <http://www.uniprot.org/uniprot/D1MAM2>.
WO2009103061 A2, 20.08.2009. WOOD A. C. et al. Inhibition of ALK mutated neuroblastomas by the selective inhibitor PF-02341066. 2009 ASCO Annual Meeting. Найдено в Интернет 31.08.2015 на <http://meetinglibrary.asco.org/content/35242-65>.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 04.09.2012

(86) Заявка РСТ:
IB 2011/000382 (04.02.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/095894 (11.08.2011)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, BOX-1125,
ПАТЕНТИКА

(72) Автор(ы):

МАНО Хироюки (JP),
ЧОЙ Янг Л. (JP),
СОДА Манабу (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ДЖИЧИ МЕДИКАЛ ЮНИВЕРСИТИ (JP)

C2
4
3
8
9
8
5
2
U
RR
U
2
5
8
9
8
3
4
C
2

(54) ИДЕНТИФИКАЦИЯ, ОЦЕНКА И ЛЕЧЕНИЕ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИЛИ ПРИОБРЕТЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ИНГИБИТОРАМ ALK

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к способам для определения того, будет ли субъект, страдающий раковым заболеванием, положительный по мутациям ALK, отвечать на лечение ингибитором ALK, и/или вероятно ли, что у пациента, страдающего таким раковым заболеванием,

заболевание будет прогрессировать медленнее, а также к набору. Группа изобретений позволяет оценить эффективность лечения ракового заболевания на основе идентификации новых мутаций в киназе анапластической лимфомы. 3 н. и 27 з.п. ф-лы, 5 ил., 1 табл., 4 пр.

RUSSIAN FEDERATION



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 589 834⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
G01N 33/15 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012133318/15, 04.02.2011

(24) Effective date for property rights:
04.02.2011

Priority:

(30) Convention priority:
04.02.2010 US 61/337,465

(43) Application published: 10.03.2014 Bull. № 7

(45) Date of publication: 10.07.2016 Bull. № 19

(85) Commencement of national phase: 04.09.2012

(86) PCT application:
IB 2011/000382 (04.02.2011)

(87) PCT publication:
WO 2011/095894 (11.08.2011)

Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, VOKH-1125,
PATENTIKA

(72) Inventor(s):

MANO KHiroyuki (JP),
CHOJ YAng L. (JP),
SODA Manabu (JP)

(73) Proprietor(s):

DZHICHI MEDIKAL YUNIVERSITI (JP)

R
U
2
5
8
9
8
3
4

C
2

(54) IDENTIFICATION, ASSESSMENT, AND THERAPY OF CANCERS WITH INNATE OR ACQUIRED RESISTANCE TO ALK INHIBITORS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to methods for determining whether individual suffering cancer disease, positive at mutations ALK, respond to ALK inhibitor treatment, and/or whether there is probability that patient suffering cancer disease, such

disease is progressing slower, as well as to kit.

EFFECT: group of inventions enables assessing efficacy of treating cancer based on identification of new mutations in anaplastic lymphoma kinase.

30 cl, 5 dwg, 1 tbl, 4 ex

C
2
5
8
9
8
3
4

R
U

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Тирозинкиназы - класс ферментов, катализирующих фосфорилирование остатков тирозина в белковых субстратах путем переноса концевой фосфатной группы с аденозинтрифосфата. Во многих случаях тирозинкиназы играют центральную роль в передаче сигнала для целого ряда функций клетки, включая пролиферацию клеток, канцерогенез и дифференцировку клеток.

EML4-ALK - гибридный белок с протеинтироцинкиназной активностью, который присутствует в ≈ 5% случаев немелкоклеточного рака легких (НМКРЛ) и образуется в результате малой инверсии в коротком плече 2-ой хромосомы человека (Soda, M. et al. (2007) *Nature* 448:561-566; Mano, H. (2008) *Cancer Sci.* 99:2349-2355). EML4-ALK подвергается конститутивной димеризации в результате взаимодействия между суперспирализованным доменом в участке EML4 каждого мономера, и вследствие этого приобретает выраженную онкогенную активность. У трансгенных мышей, которые экспрессируют EML4-ALK, в частности в клетках эпителия легких, образуются сотни аденокарциномных узелков в обоих легких вскоре после рождения, а пероральное введение специфического ингибитора тирозинкиназной активности ALK приводит к исчезновению таких узелков в легких (Soda, M. et al. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105: 19893-19897). Перечисленные результаты указывают на важную роль EML4-ALK в канцерогенезе НМКРЛ, ассоциированного с этой гибридной киназой, и они дают дополнительное подтверждение применимости нацеленной на молекулы терапии ингибиторами ALK при данном раковом заболевании. Например, в настоящее время проводятся клинические исследования ингибитора тирозинкиназной активности ALK и MET - PF-02341066 в лечении EML4-ALK-положительного НМКРЛ, и промежуточные результаты указанных исследований являются многообещающими (Kwak, E.L. et al. (2009) *J. Clin. Oncol.* 27(suppl):15s (abstract 3509)). Однако подгруппа EML4-ALK-положительных опухолей не реагирует на указанный ингибитор, и молекулярная природа такого неуспеха лечения не известна.

Было показано, что наряду с PF-02341066 у пациентов с раком выраженной терапевтической активностью обладают и другие ингибиторы тирозинкиназ (ИТК). Например, иматиниб мезилат - ИТК, действующий на ABL1 и KIT, значительно улучшает исход заболевания у людей с хронической миелоидной лейкемией, положительной по гибридной киназе BCR-ABL1 или со стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта, положительными по KIT (Druker, B.J. et al. (2001) *N. Engl. J. Med.* 344:1031-1037; Heinrich, M.C. et al. (2008) *J. din. Oncol.* 26:5360-5367). Далее, гефитиниб и элотиниб, которые оба являются ИТК, действующими на рецептор эпидерmalного фактора роста (EGFR), эффективны при лечении НМРКЛ, ассоциированного с активацией EGFR (Mok, T.S. et al. (2009) *J. Clin. Oncol.* 27:5080-2087; Mok, T.S. et al. (2009) *N. Engl. J. Med.* 361:947-957). К сожалению, существует подгруппа целевых опухолей, либо устойчивы к соответствующим ИТК с начала лечения, либо приобретающих устойчивость к ним после первоначального ответа. В некоторых случаях неуспешного лечения были выявлены вторичные мутации в киназах-мишениях, которые напрямую или аллостерически влияют на форму АТФ-связывающего кармана, приводя к блокировке связывания ИТК (Deininger, M. et al. (2005) *Blood* 105:2640-2653; Kobayashi, S. et al. (2005) *N. Engl. J. Med.* 352:786-792; Pao, W. et al. (2005) *PLoS Med.* 2:e73; Shah, N.P. et al. (2002) *Cancer Cell* 2:117-125). Соответственно, существует выраженная необходимость в идентификации мутаций, обуславливающих устойчивость тирозинкиназ, таких как EML4-ALK, с целью более успешной разработки композиций, наборов и способов идентификации, оценки, предупреждения и лечения нарушений, связанных с их

аберрантной экспрессией и/или активностью.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению предложены по меньшей мере композиция, способы и наборы для идентификации, оценки и лечения рака на основе идентификации новых мутаций в киназе анапластической лимфомы (ALK), придающих устойчивость к известным ингибиторам ALK. Такие мутации в ALK также имеют клиническую значимость для идентификации фармацевтических композиций, которые способны подходить по конфигурации аномальному АТФ-связывающему карману, формирующемуся вследствие новых мутаций в ALK, и ингибировать активность ALK.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложен способ идентификации субъекта, страдающего раковым заболеванием или имеющего риск развития ракового заболевания, имеющего повышенный риск нечувствительности к лечению ингибитором ALK, включающий отбор пробы у пациента и анализа указанной пробы на присутствие одной или более молекул полинуклеотидов мутантных ALK, причем присутствие одной или более молекул полинуклеотидов мутантных ALK указывает на то, что указанный субъект имеет повышенный риск нечувствительности к лечению ингибитором ALK.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ выявления у субъекта рака или риска развития ракового заболевания, обладающего повышенным риском нечувствительности к лечению ингибитором ALK, включающий отбор пробы у пациента и анализа указанной пробы, при котором определяют уровень экспрессии, структуру и/или активность одного или более полипептидов мутантных ALK, причем присутствие одного или более полипептидов мутантных ALK указывает на то, что указанный субъект имеет повышенный риск нечувствительности к лечению ингибитором ALK.

Согласно некоторым вариантам реализации любого из аспектов настоящего изобретения указанный субъект ранее не подвергался лечению ингибитором ALK, или подвергался ранее лечению ингибитором ALK, и у него развилась по меньшей мере частичная устойчивость к ингибитору ALK (например, PF-02341066, PDD, 2-метил-11-(2-метилпропил)-4-оксо-4,5,6,11,12,13-гексагидро-2Н-индазол[5,4-а]пиррол[3,4-с]карбазол-8-ил[4-(диметиламино)бензил]карбамат, (1S,2S,3R,4R)-3-({5-хлор-2-[(1-этил-2,3,4,5-тетрагидро-6-метокси-2-оксо-1Н-1-бензазепин-7-ил)амино]-4-пиrimидинил}амино)бицикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-карбоксамид и NVP-TAE684). Согласно другим вариантам реализации указанное раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из анапластической крупноклеточной лимфомы, нейробластомы, рака молочной железы, рака прямой и ободочной кишки, воспалительных миофибробластных опухолей и немелкоклеточного рака легких. Согласно другим вариантам реализации указанную пробу отбирают из группы, состоящей из мокроты, бронхоальвеолярного смыча, плеврального выпота, ткани, цельной крови, сыворотки, плазмы, соскоба слизистой щеки, слюны, спинномозговой жидкости, мочи, кала, циркулирующих клеток опухоли, циркулирующих нуклеиновых кислот и костного мозга. Согласно еще одному варианту реализации указанная пробы включает клетки или ткани. Согласно некоторым вариантам реализации молекулы полинуклеотидов или одного или более полипептидов мутантных ALK выбирают из группы, состоящей из молекул полинуклеотидов мутантных ALK или полипептидов мутантных ALK, приведенных в таблице 1. Согласно другим вариантам реализации одну или более мутаций в ALK оценивают путем теста на гибридизацию нуклеиновых кислот. Согласно другим вариантам реализации одну или более мутаций в ALK оценивают посредством полимеразной цепной реакции. Согласно другим вариантам реализации уровень экспрессии полипептидов одной или более ALK

определяют с использованием реагента, который специфически связывается с полипептидами одной или более ALK (например, антитело, производное антитела и фрагмент антитела). Согласно другим вариантам реализации количество, структуру и/или активность одного или более полипептидов мутантных ALK сравнивают с

5 контрольным образцом. Согласно некоторым другим вариантам реализации мутации в одной или более ALK оценивают в первый момент времени и по меньшей мере в один последующий момент времени. Согласно другим вариантам реализации указанная проба содержит эмбриональную или соматическую геномную ДНК.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения

10 пациента, страдающего раковым заболеванием, или с риском развития ракового заболевания, включающий отбор пробы у указанного пациента, анализа указанной пробы с целью выявления присутствия одной или более молекул полинуклеотидов мутантных ALK, как указано в Таблице 1, и введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора ALK. Согласно некоторым 15 вариантам реализации указанный ингибитор ALK выбирают из группы, состоящей из PF-02341066, PDD, 2-метил-11-(2-метилпропил)-4-оксо-4,5,6,11,12,13-гексагидро-2Н-индазол[5,4-а]пиррол[3,4-с]карбазол-8-ил [4-(диметиламино)бензил]карбамата, (1 S,2S,3R,4R)-3-{(5-хлор-2-[(1-этил-2,3,4,5-тетрагидро-6-метокси-2-оксо-1Н-1-бензазепин-7-ил)амино]-4-пиридинил}амино)бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксамида и NVP- 20 TAE684. Согласно другим вариантам реализации указанный субъект ранее не подвергался лечению ингибитором ALK, или ранее подвергался лечению ингибитором ALK, и у него развилась по меньшей мере частичная устойчивость к указанному ингибитору ALK.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предложен набор для

25 определения хемочувствительности пациента с раковым заболеванием к лечению ингибитором ALK, включающий: реагент, который специфически связывается с молекулами полинуклеотидов или полипептидами одной или более мутантных ALK; и инструкцию по применению. Согласно некоторым вариантам реализации указанный набор включает дополнительно ингибитор ALK. Согласно другим вариантам реализации 30 указанный реагент включает один или более полинуклеотидных зондов, каждый из которых содержит полинуклеотидную последовательность, комплементарную последовательности нуклеотида, представленной в Таблице 1, или комплементарную последовательности нуклеотида, кодирующего полипептид, представленный в Таблице 1 (например, олигонуклеотиды, молекулы кДНК, молекулы РНК и синтетические 35 генные зонды, содержащие нуклеотидные основания). Согласно некоторым другим вариантам реализации указанные зонды включают полинуклеотиды длиной от 50 до 10^7 нуклеотидов. Согласно другим вариантам реализации указанный реагент включает антитело и производное антитела, и фрагмент антитела к полипептиду, кодируемому одной или более последовательностями полинуклеотидов, приведенными в Таблице 1.

40 Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ определения того, модулирует ли исследуемое соединение активность одного или более полипептидов мутантных ALK, включающий осуществление контакта клеток млекопитающих, трансфенированных конструкций, кодирующей один или более полипептидов мутантных ALK, с тестируемым соединением и оценку активности одного или более 45 полипептидов мутантных ALK в указанных клетках млекопитающих, причем в случае значительной модуляции активности в присутствии тестируемого соединения по сравнению с контрольным экспериментом тестируемое соединение идентифицируют как модулятор одного или более полипептидов мутантных ALK. Согласно некоторым

- вариантам реализации молекулы полинуклеотидов или одного или более полипептидов мутантных ALK выбирают из группы, состоящей из молекул полинуклеотидов или полипептидов мутантных ALK, приведенных в таблице 1. Согласно другому варианту реализации указанный контроль включает клетки млекопитающего, экспрессирующие полипептид ALK дикого типа, выбранный из группы, состоящей из полипептидов, приведенных в Таблице 1. Согласно некоторым другим вариантам реализации активность одного или более полипептидов мутантных ALK выбирают из группы, состоящей из связывания АТФ, тирозинкиназной активности, пролиферации раковых клеток, роста опухоли, количества опухолей, апоптоза и метастазирования опухоли.
- Согласно некоторым другим вариантам реализации указанный контрольный эксперимент включает клетки млекопитающего, экспрессирующие один или более полипептидов мутантных ALK в отсутствие исследуемого соединения, причем экспрессию пределяют, например, по активности одного или более полипептидов мутантных ALK (например, связывание АТФ, тирозинкиназную активность, пролиферацию раковых клеток, рост опухоли, количество опухолей, апоптоз и метастазирование опухоли).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На Фигуре 1 показаны новые мутации в ALK согласно настоящему изобретению, ассоциированные с устойчивостью к ингибиторам тирозинкиназ ALK. На Фигуре 1 представлено схематическое изображение белка EML4-ALK. Указаны положения двух мутаций *de novo* в киназном домене, положения для праймеров ПЦР для амплификации киназного домена или гибридной ДНК показаны закрашенными и незакрашенными стрелками выше, соответственно. На Фигуре 1 показаны результаты глубокого секвенирования кДНК киназного домена в ALK. Продукты ПЦР длиной ~1000 п.о. из линии клеток НМКРЛ Н2228 или из образца с идентификационными номерами J-#1, J-#12, J-#113, J-#127 или LK-#33 секвенировали с использованием системы GAI. Значения, указывающие общее количество считываний (Total) и некомплементарных считываний (Mismatch), показаны в каждом положении киназного домена кДНК синими и красными ромбами, соответственно. На вкладках в увеличенном масштабе показана 5'-область кДНК для J-#1 и J-#113 (обозначены зелеными прямоугольниками). На Фигуре 1 показаны электрофорограммы для клонов кДНК ALK, окружающих положения G4374 и C4493. ПЦР проводили с кДНК, приготовленными из мокроты, полученной перед лечением (начальное состояние), и из клеток плеврального выпота, полученных после рецидива (Рецидив). Замененные нуклеотиды А показаны красным.

На Фигуре 2 показаны геномные последовательности, окружающие положения, соответствующие G4374 и C4493 в кДНК ALK. Геномную ДНК, выделенную из клеток в плевральном выпоте пациента, подвергали 35 циклам ПЦР при 94°C в течение 15 с, при 60°C в течение 30 с и при 68°C в течение 2 мин, с применением ДНК-полимеразы Taq с платиной («Invitrogen», Карлсбад, Калифорния) и следующих праймеров (5'-GGTAAGAAGTGGCTCACTCTTGAG-3' и 5'-CACAACAACTGCAGCAAAGACTGG-3'), и продукты лигировали в плазмиду pT7Blue-2 («Takara Bio»), Вставки плазмид затем секвенировали на устройстве Genetic Analyzer 3130×1, в результате чего были идентифицированы клоны ПЦР, содержащие изменения в G4374A (левая панель) или C4493A (правая панель). Замененные нуклеотиды А показаны красным.

На Фигуре 3 показаны результаты обработки клеток BA/F3 ингибитором PF-02341066. Клетки BA/F3, экспрессирующие EML4-ALK (дикого типа), EML4-ALK(C1156Y), EML4-ALK(L1196M) или двойной мутантный EML4-ALK(C1156Y/L1196M), инкубировали в присутствии указанных концентраций PF-02341066 в течение 48 ч, после чего оценивали

морфологию клеток при помощи фазово-контрастной микроскопии. Масштабная метка 20 мкм.

На Фигуре 4 показаны свойства новых мутаций ALK согласно настоящему изобретению, ассоциированные с устойчивостью к ингибиторам тирозинкиназы ALK.

На Фигуре 4А указано число клеток BA/F3, экспрессирующих EML4-ALK (дикого типа), EML4-ALK(C1156Y), EML4-ALK(L1196M) или EML4-ALK(C1156Y/L1196M) с двойной мутацией, определенное после инкубации 5×10^5 клеток в течение 48 ч с указанными концентрациями PF-02341066. Процент жизнеспособных клеток указан относительно числа клеток BA/F3, экспрессирующих EML4-ALK дикого типа. Данные представлены как среднее ± СО (стандартное отклонение) для трех отдельных экспериментов. На Фигуре 4В показано действие PF-02341066 на фосфорилирование тирозина в диком типе или в мутантных формах EML4-ALK. Клетки BA/F3, экспрессирующие EML4-ALK дикого типа или его мутанты с меткой FLAG, подвергали воздействию указанных концентраций PF-02341066 в течение 15 ч, после чего EML4-ALK подвергали имmunопреципитации из лизатов клеток и проводили иммуноблоттинг с антителами, специфичными к Tyr¹⁶⁰⁴-fosфорилированному ALK или к эпигопту FLAG (ALK). В качестве отрицательного контроля исследовали клетки, экспрессировавшие неактивный мутантный EML4-ALK (KM). На Фигуре 4С показан анализ киназной активности *in vitro* для EML4-ALK дикого типа или его мутантных вариантов с меткой FLAG, иммунопреципитированных из лизата клеток BA/F3 (не обработанных ингибитором ALK). Указанные иммунопреципитаты инкубировали с [γ -³²P]ATФ, синтетическим пептидом и указанными концентрациями PF-02341066. Фосфорилирование преципитатов пептидных субстратов оценивали раздельно методом иммуноблоттинга с антителами к FLAG (нижняя панель).

На Фигуре 5 показана модель трехмерной структуры киназного домена ALK. Положения аминокислот в ALK были перенесены на кристаллическую структуру рецептора инсулина со связанным аналогом АТФ ((ID «lir3» в Японской Базе данных структур белков, доступен на международном интернет-сайте [pdbj.org/index.html](http://www.pdbj.org/index.html)). На правой панели показана структура белка, наблюдаемая с левой стороны модели на левой панели. α -Сpirали и β -слои показаны малиновым и оранжевым, соответственно.

Также указаны положения спирали α C, Cys¹¹⁵⁶ и Leu¹¹⁹⁶.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение основано, по крайней мере частично, на идентификации определенных областей генома, включая, например, мутации в киназе анапластической лимфомы (ALK), ассоциированные с прогнозированием эффективности лечения рака ингибиторами ALK. В частности, в настоящей заявке были идентифицированы мутации в гене ALK (например, мутации в гене, кодирующем полипептид EML4-ALK), которые могут приводить к образованию полипептидов, по меньшей мере частично устойчивых к терапии ингибиторами ALK. Также согласно настоящему изобретению предложены способы идентификации таких специфических областей в геноме при помощи технологий, известных в технике, включая микрочипы на основе олигонуклеотидов (Brennan, et al. (2004) Cancer Res. 64(14):4744-8; Lucito, et al. (2003) Genome Res. 13:2291-2305; Bignell et al. (2004) Genome Res. 14:287-295; Zhao, et al (2004) Cancer Research, 64(9):3060-71), но не ограничиваясь ими, и другие способы, описанные в настоящей заявке, включая, например, способы, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР) и прямом секвенировании. Также согласно настоящему изобретению предложены диагностические наборы для применения в указанных способах.

Разные аспекты настоящего изобретения описаны более подробно в следующих подразделах.

I. Определения

Формы единственного числа в настоящей заявке относятся к одному или более

⁵ обозначенным грамматическим объектам. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Термин «измененное количество» или «измененный уровень» маркера относится к повышенному или пониженному числу копий маркера или участка хромосомы, таких как мутации гена ALK и/или продукта гена (например, маркеры, указанные в Таблице ¹⁰ 1), и/или повышенный или пониженный, по сравнению с уровнем экспрессии или числом копий в контрольном образце, уровень экспрессии маркерного гена или генов в образце рака. Термин «измененное количество» маркера также включает повышенный или пониженный уровень белка - маркера в пробе, например, в пробе рака, по сравнению с уровнем белка - маркера в нормальном, контрольном образце.

¹⁵ Термин «измененный уровень экспрессии» мутаций гена ALK и/или продуктов гена (например, маркеры, указанные в Таблице 1) относится к уровню экспрессии или числу копий маркера в тестируемом образце, таком как образец, отобранный у пациента, страдающего раковым заболеванием, которые выше или ниже стандартной ошибки способа анализа, применяемого для оценки экспрессии или числа копий, и может по ²⁰ меньшей мере в два, по меньшей мере в три, по меньшей мере в четыре, по меньшей мере в пять или по меньшей мере в десять раз или более превышать уровень экспрессии или число копий мутированных генов ALK и/или продуктов гена (например, маркеры, указанные в Таблице 1) в контрольном образце (например, в образце от здорового субъекта, не страдающего ассоциированным заболеванием), или средний уровень ²⁵ экспрессии или число копий мутированного гена ALK и/или продуктов гена (например, маркеры, указанные в Таблице 1) для нескольких контрольных образцов. Измененный уровень экспрессии больше или меньше стандартной ошибки способа анализа, применяемого для оценки экспрессии или числа копий, и может по меньшей мере в два, по меньшей мере в три, по меньшей мере в четыре, по меньшей мере в пять или по ³⁰ меньшей мере в десять раз или более превышать уровень экспрессии или число копий мутированных генов ALK и/или продуктов гена (например, маркеры, указанные в Таблице 1) в контрольном образце (например, в образце от здорового субъекта, не страдающего ассоциированным заболеванием), или средний уровень экспрессии или число копий мутированного гена ALK и/или продуктов гена (например, маркеры, ³⁵ указанные в Таблице 1) для нескольких контрольных образцов.

Термин «измененная активность» маркера относится к активности маркера, которая повышена или понижена при заболевании, например, в пробах раковой опухоли, по сравнению с активностью указанного маркера в норме, в контрольной пробе.

Измененная активность может быть, например, результатом измененной экспрессии ⁴⁰ маркера, измененного уровня белка - маркера, измененной структуры маркера или, например, измененного взаимодействия с другими белками, участвующими в том же или другом пути передачи сигнала в качестве маркера.

Термин «измененная структура» маркера относится к наличию мутации или мутаций в гене маркера или в белке - маркере, например, мутаций, которые влияют на экспрессию ⁴⁵ или активность маркера, по сравнению с нормальным геном или белком дикого типа. Например, мутации включают мутации типа межхромосомных и внутрихромосомных перестроек, замен, делеций и вставок. Мутации могут иметь место в кодирующей или некодирующей области указанного маркера.

Термин «киназа анапластической лимфомы» или «ALK» взаимозаменяется и применяется в настоящей заявке и относится к нативной киназе анапластической лимфомы, а также к определенным ее вариантам и мутантам, полученным из одного источника (например, грызуны, люди и другие млекопитающие). Согласно некоторым 5 вариантам реализации белок ALK соответствует идентификационному номеру NCBI Ref Seq NP_004295. Если не указано иное, данные термины относятся к белку человека. Также аббревиатура «ALK» в настоящей заявке может относиться к гену, кодирующему ALK. Согласно некоторым вариантам реализации последовательность нуклеотидов ALK соответствует идентификационному номеру NCBI Ref Seq NP_004304.3 и номеру 10 доступа в системе GenBank 29029631, причем специалист в данной области техники может без труда идентифицировать в указанной системе значимые последовательности (например, кодирующие, 5'UTR, 3'UTR, инициацию транскрипции, инициацию трансляции, терминацию транскрипции, терминацию трансляции и др. последовательности).

Кроме того, термины «киназа анапластической лимфомы» или «ALK» в настоящей

15 заявке также могут включать гибридные киназы ALK и их варианты, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Такие гибридные киназы ALK и их варианты обладают активностью киназы ALK и могут содержать мутации, описываемые в настоящей заявке, придающие киназе ALK устойчивость к ингибиторам ALK. К 20 репрезентативным примерам можно отнести EML4-ALK Вариант 1 (AB274 722.1; BAF73611.1), EML4-ALK Вариант 2 (AB275889.1; BAF73612.1), EML4-ALK Вариант За (AB374361.1; BAG55003.1), EML4-ALK Вариант 3b (AB374362.1; BAG55004.1), EML4-ALK Вариант 4 (AB374363.1; BAG75147.1), EML4-ALK Вариант 5a (AB374364.1; BAG75148.1), EML4-ALK Вариант 5b (AB374365.1; BAG75149.1), EML4-ALK Вариант 6 (AB462411.1; BAH57335.1), EML4-ALK Вариант 7 (AB462412.1; BAH57336.1), KIF5B- 25 ALK (AB462413.1; BAH57337.1), NPM-ALK, TPM3-ALK, TFGXL-ALK, TFGL-ALK, TFGS-ALK, ATIC-ALK, CLTC-ALK, MSN-ALK, TPM4-ALK, MYH9-ALK, RANBP2-ALK, AL017-ALK и CARS-ALK (см. например, публикацию Pulford et al., (2004) J. Cell. Physiol. 199: 330-358, которая включена в настоящую заявку посредством ссылки на ее полную версию). Кроме того, специалист в данной области технике должен понимать, что 30 варианты киназы ALK могут возникать в зависимости от конкретного события объединения киназы ALK и ее партнера по слиянию (например EML4 может объединять в себе по меньшей мере экзон 2, 6а, 6b, 13, 14 и/или 15, как описано, например в публикации Horn and Pao, (2009) J. Clin. Oncol. 27:4247-4253, которая включена в настоящую заявку посредством ссылки на ее полную версию). Например, 35 репрезентативные последовательности ALK, предложенные в настоящем изобретении, следующие:

Таблица 1

Последовательность кДНК ALK дикого типа (NM 004304.3; GI: 29029631) :

1 gggggcggca gcgggtggtag cagctggtag ctccccccgc ctctgttcgg agggtcgcgg
 5 61 ggcaccgagg tgctttccgg ccgcctctgc gtgcggccacc caaagccgcg ggcgtctatg
 121 atgggtgagg agggggcggc aagatttggc gcgcctctgc cctgaacgcc ctcagctgct
 181 gcccgggggg ccgcctccagt gcctgcgaac tctgaggagc cgaggcggccg gtgagagcaa
 241 ggacgctgca aacttgcga gcgcggggggc tgggattcac gcccagaagt tcagcaggca
 301 gacagtccga agccttcccgc cagcggagag atagcttgag ggtgcgcgaag acggcagcc
 361 cccgcctcggttcccgca gaccgggcag aagagcttgg aggagccaaa aggaacgc
 421 aaggcggcca ggacagcgtg cagcagctgg gagccgcgt tctcagcctt aaaagttgca
 10 481 gagattggag gctgcggcga gaggggacag accccagctc cagactgcggg gggcaggaga
 541 ggacggtacc caactgccac ctcccttcaa ccatagtagt tcctctgtac cgagcgc
 601 gagctacaga cgggggcgcg gcactcggcg cggagagcgg gaggctcaag gtcccagcca
 661 gtgagccca gttgttttagt gttctcttggc ctcgcggctt agttccagg tctgtttcat
 721 ttagactcct gctcgctcc gtgcagttgg gggaaagcaa gagacttgcg cgacacgcaca
 781 gtcctcttggc gatcaggtgg aaggagccgc tgggttccaa ggactgttca gagccttcc
 841 ccatctcggttggagcgaag ggtgaggctg ggccggaga gcagtgtaaa cggccttcc
 901 cggcggatg ggagccatcg ggctcctgtg gctcctgcgg ctgctgcctt ccacggc
 961 tggggctcc gggatggggc cccggccagcg cgcgggctcc ccagctgcgg ggcggccgct
 1021 gcagccccgg gggccactca gttactcgcg cctgcagagg aagagtctgg cagttgactt
 1081 cgtgggtcc tcgctttcc ttgtctacgc ccgggaccta ctgctgcac catccttc
 1141 ggagctgaag gctggcaggc ccgaggcccg cggctcgcta gttctggact ggcggccgct
 1201 gtcaggttg ctggggccgg cggccgggggt ctccctggacc gccgggttccac cagccccggc
 1261 agaggcccgg acgctgttca ggggtgttggaa ggggggttcc tcgcgc
 1321 caagcaggta gttgtggagc tggggcgagga ggcgtatctt gagggttgcg tcggggcccc
 1381 cggggaggcg gttgtggggc tgctccaggta caatctcagc gagctgttca gttgtgttggat
 1441 tcgccaaggc gaaggggcgc tgaggatccg cctgtatgc gagaagaagg cgtcggaaagt
 1501 gggcagagag ggaaggctgt ccgcggcaat tcgcgc
 1561 gatcttcggg actggtcata gtccttggaa atcaccaaca aacatgc
 1621 tgattatttt acatgaatc tcacctggat aatgaaagac tcctccctt tcctgttca
 1681 tcgcagccga tatggctgg agtgcagctt tgacttcccc tggagctgg agtattcccc
 1741 tccactgcat gaccccttgg accagagctg gtcctggcgc cgcattccctt ccgaggaggc
 1801 ctcccagatg gacttgcgg atggggctgg ggcagagcgt tctaaggaga tgcccagagg
 1861 ctcccttc cttctcaaca cctcagctga ctccaaaccc accatcttgc gtcgtggat
 1921 gaggagcgc agtggacttgc acacttgcg cgttcggc cacaggcacc tgca
 1981 tggaaaggatc attgcccaggc tgctggccca caacggcgt gcaagagaga tcctcctgat
 2041 gcccacttca gggaaatcg gttggacagt gtcaggaa gaaatggc gtc
 2101 cccatttcga gtggccctgg aatacatctc cagtgaaac cgcaggctt ctgc
 2161 ctctttggc ctgaagaact gcaatgttggaa aacatccccca ggcttcaaga tgcccctgca
 2221 gagctccttc acttggatggaa atggggacagt ctcaggctt gggcaggcgt gtgacttcca
 2281 ccaggactgt gcccaggag aagatggagag ccagatgtgc cggaaactgc ctgtggg
 2341 ttacttgcac tttggatggatc gttctgttgg ctggaccctt ggcacactgt cacc
 2401 tcctcaatgg caggttggc ccctaaaggc tgcccggc caggaccacc aagaccatgc
 2461 tctattgttc agtaccactg atgtccccgc ttctgaaatg gtc
 2521 gtttcctgca ccgcattcaaga gtc
 2581 agtcttggagg gggaaatcg gttctgttggc atgtc
 2641 caggatggc tggcatgtcg cccgcctatgc aggcttgc
 2701 gtc
 2761 atccagagcc atcgtggctt ttgacaatat ctccatc
 2821 tagcggagag gacaagatcc tgc
 2881 aaacccaaac aaggagctga aacccgggaa aattc
 2941 ccctacaggta cattggctgt tcaccatcg tggggcc
 3001 ggcacagtgc aacaacgcctt accagaactc
 3061 ccccttggaaa ggcattccaga tctggaaagg
 3121 ctacggagct gtc
 3181 tggatggc atcttcaacc tggagaagg
 3241 gggagaggac
 3301 caatgtgata
 3361 aggaggagg
 3421 gatcattgca
 3481 agagagactg
 3541 tggatggaggt
 5 ggc
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45

3601 gggtgccacc ggaggacatt cctgccccca ggcatgaag aagtgggggt gggagacaag
 3661 agggggtttc ggagggggtg gaggggggtg ctccctcagggt ggaggaggcg gaggatata
 3721 agcggcaat gcagcctcaa acaatgaccc cgaatggat ggggaagatg gggttccctt
 3781 catcagtcca ctggcatcc tgtacacccc agcttaaaa gtatggaag gccacgggga
 3841 agtgaatatt agcattatc taaactgcag tcactgttag gtagacgaat gtcacatgga
 5 3901 ccctgaaaagc cacaaggta tctgcttctg tgaccacggg acgggtctgg ctgaggatgg
 3961 cgtctcctgc attgtgtcac ccaccccgga gccacacctg ccactctcgc tgatcctctc
 4021 tgtggtgacc tctgcccctcg tggccgcctt ggtcctggct ttctccggca tcatgattgt
 4081 gtaccggccgg aagcaccagg agctgcaagc catgcagatg gagctgcaga gccctgagta
 4141 caagctgagc aagctccgca cctcgaccat catgaccgac tacaacccca actactgctt
 4201 tgctggcaag acctcctcca tcagtgcacct gaaggaggtg ccgcggaaaa acatcaccct
 4261 cattcggggt ctgggcccatt ggcgccttgg ggaggtgtat gaaggccagg tgtccggaaat
 4321 gcccaacgc ccaagccccc tgcaagtggc tgtgaagacg ctgcctgaag tgtgctctga
 4381 acaggacgaa ctggatttcc tcatggaaagc cctgatcatc agcaaattca accaccaga
 4441 cattgttcgc tgcatgggg tgagcctgca atccctgccc cggttcatcc tgctggagct
 4501 catggcgggg ggagacctca agtccttccct ccgagagacc cgcctcgcc cgagccagcc
 4561 ctccctccctg gccatgctgg accttctgca cgtggctcgg gacattgcct gtggctgtca
 4621 gtatttggag gaaaaccact tcatccaccg agacattgct gccagaaaact gcctcttgac
 15 4681 ctgtccaggc cctgaaagag tggccaagat tggagacttc gggatggccc gagacatcta
 4741 cagggcgcgc tactatagaa agggaggctg tgccatgctg ccagtttaagt ggatgcccc
 4801 agaggccttc atgaaaggaa tattcacttc taaaacagac acatggctt ttggagtgt
 4861 gctatggaa atctttctc ttggatatat gccataaccc agaaaaagca accaggaagt
 4921 tctggagttt gtcaccatgc gaggccggat ggacccaccc aagaactgcc ctggcctgt
 4981 ataccggata atgactcagt gctggcaaca tcagcctgaa gacaggccc actttgcat
 5041 cattttggag aggattgaat actgcaccca ggacccggat gtaatcaaca cgcctttggc
 20 5101 gatagaatat ggtccacttg tggaaagagga agagaaaatg cctgtgaggc ccaaggaccc
 5161 tgaggggggtt cctcctctcc ttgtctctca acaggcaaaa cgggaggagg agcgcagccc
 5221 agctgccccca ccacctctgc ctaccacccctc ctctggcaag gctgcaaaga aacccacagc
 5281 tgcagagatc tctgttcgag tccctagagg gcccggcgtg gaagggggac acgtaatat
 5341 ggcattctctc cagtccaaacc ctcccttcgga gttgcacaag gtcacccggat ccagaaacaa
 5401 gcccaccagc ttgtgaaacc caacgtacgg ctcctggttt acagagaaaac ccaccaaaaa
 25 5461 gaataatcct atagcaaaga aggagccaca cgacagggtt aacctgggc tggaggaaag
 5521 ctgtactgtc ccacctaacg ttgcaacttg gagacttccg ggggcctcac tgctccctaga
 5581 gccccttcg ctgactgcca atatgaagga ggtacctctg ttcaaggctac gtcacttccc
 5641 ttgtggaaat gtcaattacg gtcaccagca acagggcttg cccttagaag ccgctactgc
 5701 ccctggagct ggtcattacg aggataccat tctgaaaagc aagaatagca tgaaccagcc
 5761 tggccctga gtcggcgtc acactcactt ctcccttg ggatccctaa gaccgtggag
 5821 gagagagagg caatggctcc ttcacaaaacc agagacaaa tgcacgttt ttttttgtgc
 30 5881 caacctattt tgaagtacca caaaaaaaaacg tgcacgtttt aaatgcattt gaaaggttt
 5941 gacatgggt tcatcattt ctttcgaaag aagaaaatat cataaaaatg agtgataaaat
 6001 acaaggccca gatgtggttt cataagggtt ttatgcattt ttgttgata ctcccttatg
 6061 cttcttcaa attgtgtgtc ctctgcttca atgtgtcag aattagctgc ttctatgttt
 6121 catagttggg gtcatagatg tttccttgcc ttgtgtatgt ggacatgagc catttgaggg
 6181 gagagggaaac ggaaataaaag gagttatttg taatgactaa aa

35 Последовательность кДНК дикого типа с мутацией в кодоне TGC (4373-4375),
 кодирующей аминокислоту, отличную от цистеина, или с соответствующей мутацией
 в его гомологе

40 Последовательность кДНК дикого типа с мутацией в кодоне СТО (4493-4495),
 кодирующей аминокислоту, отличную от лейцина, или с соответствующей мутацией в
 его гомологе

Последовательность кДНК дикого типа с мутацией G4374A или с соответствующей
 мутацией в его гомологе

Последовательность кДНК дикого типа с мутацией C4493A или с соответствующей
 мутацией в его гомологе

45 Последовательность белка ALK дикого типа (NP 004295.2;
GI: 29029632) :

1 mgaigllwll plllstaavg sgmgtgqrag spaagplqp replsysrlq rkslavdfvv
 61 pslfrvyard lllppsssel kagrppeargs lalddcaplir llgpapgvsw tagspapaea

121 rtlsrvlkgg svrklrrakq lvlelgeeaai legcvgppge aavglqlfnl selfswwirq
 181 gegrirlrlm pekkasevgr egrlsaaira sqprllfqif gtghsslesp tnmpspspdy
 241 ftwnltwimk dsfpflshrs ryglecsfdf pceleyspl hdlrnqswsw rripseeasq
 301 mdlldgpgae rskemprgsf 11lntsadsk htislspwmrs ssehctlav s vhrhlqpsgr
 361 yiaqllphne aareillmpt pgkhgwtvlq grigrpdnpf rvaleyissg nrslsavdff
 421 alknccsegts pgskmalqss ftcwngtvlg lgqacdjhqd caqgedesqm crklpvgyfc
 481 nfedgfcgwt qgtlsphtpq wqvrtlkdar fqdhqdhall lstdvpase satvtsatfp
 541 apiksspcel rmswlirgv1 rgnvsvlve nktgkeqgrm vwhvaayegl slwqwmvlpl
 601 ldvsdrfwlq mvawwgqgsr aivafdnisi sldcyltisg edkilqntap ksrnlfernlp
 661 nkelkpgens prqtpifdpt vhwlfttca sgphgptqaq cnayqnsnl svevgsegpl
 721 kgiqiwkvpa tdtysisyg aaggkggknt mmrshgvsv1 gifnlekddm lyilvgqqge
 781 dacpstnqli qkvcigennv ieeeirvnrs vhewaggggg gggatyvfkm kdgpvppli
 841 aagggrayg aktdtfhper lennssvlg1 ngnsgaaggg ggwdnts11 wagkslqega
 901 tgghscpqam kkwwetrgg fggggggcss ggggggyigg naasnndpem dgedgvfis
 961 plgilytpal kvmeghgevn ikhylnchs hc evdechmdpe shkvicfc dh gtvlaedgv
 1021 c1vsptpeph 1plslilsvv tsalvaalvl afsgimivyr rkhdqelqamq melqspeykl
 1081 sklrtstint dynpnycfag ktssisdlke vprknitlir glghgafgev yeqqvsgmpn
 1141 dpsplqvavk tlpevcseqd eldfmeali iskfnhqniv rcigvsqlql prfillelma
 1201 gndlksflre trprpsqps lamldlihva rdiacgcqyl eenhfihrdi aarnclltcp
 1261 gprvakigd fgmardiyra syyrkggcam lpvkwmppea fmegiftskt dtwsfgvllw
 1321 eifslgympy psksnqevle fvtsggrmdp pkncpgpvyr imtqcwqhqp edrpnfaiil
 1381 erieyctqdp dvintalpie ygplveeek vpvrpkdpeg vppllvsqqa kreeerspaa
 1441 ppplpttssg kaakkptaae isvrvprgpa veghvnmaf sqsnppselh kvhgsrnkpt
 1501 slwnptygsw ftekptkknn piakkphdr gnlegsc1 vppnvatg1 pgasllleps
 1561 sltanmkevp lf1rlrhfp1c nvnygyqqq lpleaatap1 aghyedtilk sknsmnqprg1

Последовательность белка дикого типа с мутацией Cys115Xaa, где Xaa - это аминокислота, отличная от цистеина, или с соответствующей мутацией в его гомологе

Последовательность белка дикого типа с мутацией Leu1196Xaa, где Xaa - это аминокислота, отличная от лейцина, или с соответствующей мутацией в его гомологе

Последовательность белка дикого типа с мутацией Cys115Tug или с соответствующей мутацией в его гомологе

Последовательность белка дикого типа с мутацией Leu1196Met mutation или с соответствующей мутацией в его гомологе

| | Последовательность | кДНК | EML4-ALK | Варианта | 1 | AB274722.1; |
|------|--|-------------|-----------------|-----------------|----------|--------------------|
| 30 | GI:152002652) | | | | | |
| 1 | ggcgccgcgg cgccggcgctc gcggctgctg cctgggaggg aggccgggca ggcggcttag | | | | | |
| 61 | cggcgcggct ctcaacgtga cggggaaagtg gttcgggccc cccggcgtta ctaccccagg | | | | | |
| 121 | gcgaacggac ggacgacgga ggcgggagcc ggtagccgag ccggggcacc tagagaacga | | | | | |
| 181 | gcgggtcagg ctcagcgtcg gccactctgt cggtccgctg aatgaagtgc ccggccctct | | | | | |
| 241 | gagccccggag cccggcgctt tccccgc1a1g atggacgg1t tcgcccggcag tctcgatgat | | | | | |
| 301 | agtatttctg ctgcaagtac ttctgatgtt caagatcgcc tgtcagctct tgagtacg1a | | | | | |
| 361 | gttcagcaac aagaagatga aatcactgtg ctaaaggcgg ctttggtctga tg1tttgagg | | | | | |
| 421 | cgtcttgcaa tctctgaaga tcatgtggcc tcagtgaaaa aatcagtctc aagtaaaggc | | | | | |
| 481 | caaccaagcc ctcgagcagt tattcccatg tcctgtataa ccaatggaag tggtgcaaac | | | | | |
| 541 | agaaaaccaa gtcataccag tgctgtctca attgcaggaa aagaaaactct ttcatctgct | | | | | |
| 601 | gcta1aaagtg gtacagaaaa aaagaaaagaa aaaccacaag gacagagaga aaaaaaaagag | | | | | |
| 661 | gaatctcatt ctaatgatca aagtccacaaa attcgagcat cac1tctcc ccagccctct | | | | | |
| 721 | tcacaacctc tccaaataca cagacaaaact ccagaaagca agaatgctac tcccaccaaa | | | | | |
| 781 | agcataaaac gaccatcacc agctgaaaag tcacataatt cttgggaaaa ttca1atgtat | | | | | |
| 841 | agccgtaata aattgtcgaa aataccttca acacccaaat taataccaaa agttaccaaa | | | | | |
| 901 | actgcagaca agcataaaga tg1catc1atc aaccaagaag gagaatata1 taaaatgttt | | | | | |
| 961 | atgcgcggc ggccaattac catgttcat ccttccgatg ttgacaacta tgatgacatc | | | | | |
| 1021 | agaacggaac tgcctcctga gaagctcaa ctggagtggg catatggta tcgaggaaag | | | | | |
| 1081 | gactgttagag ctaatgtt1a ccttcttccg accggggaaa tagttt1at1t cattgc1atc | | | | | |
| 1141 | gtagtagtac tat1taatt1 tgaggagaga actcagc1ac actacctggg ccatacagac | | | | | |
| 1201 | tgtgtgaaat gccttgctat acatcctgac aaaattagga ttgcaactgg acagatagct | | | | | |

1261 ggcgtggata aagatggaag gcctctacaa ccccacgtca gagtgtggga ttctgttact
 1321 ctatccacac tgcagattat tggacttggc acttttgagc gtggagttagg atgcctggat
 1381 ttttcaaaaag cagattcagg tgttcattta tggacttggc acttttgagc gtggagttagg atgcctggat
 1441 cttactgtat gggactggca gaagaaagca aaaggagcag aaataaagac aacaaatgaa
 1501 gttgtttgg ctgtggagtt tcacccaaca gatgcaaata ccataattac atgcggtaaa
 5 1561 ttcataattt tctctggac ctggagcggc aattcaactaa caagaaaaca gggaaatttt
 1621 gggaaatatg aaaagccaaa atttgcag tggttagcat tcttggggaa tggagatgtt
 1681 cttactggag actcaggtgg agtcatgctt atatggagca aaactactgt agagccacaa
 1741 cctgggaaag gacctaagt gtaccgcgg aagcaccagg agtgcgaagc catgcagatg
 1801 gagctgcaga gcccgtgat caagctgagc aagctccgca cctcgaccat catgaccgac
 1861 tacaacccca actactgctt tgctggcaag acctcctcca tcagtgcacatgaccat
 1921 ccgcggaaaaa acatcacccct cattcggtt ctggccatg gagcctttgg ggaggtgtat
 1981 gaaggccagg tgtccggat gcccacgc ccaagcccc tgcaagtggc tgtgaagacg
 2041 ctgcctgaag tgtgtctga acaggacgaa ctggatttc tcatggaaagc cctgatcatc
 2101 agcaaattca accaccagaa cattgttcgc tgcattgggg tgagcctgca atccctgc
 2161 cggttcatcc tgctggagct catggcgggg ggagacctca agtccttcct ccgagagacc
 2221 cgcctcgcc cgagccagcc ctccctccctg gccatgctgg accttctgca cgtggctcg
 2281 gacattgcct gtggctgtca gtatttggag gaaaaccact tcatccaccc agacattgt
 15 2341 gccagaaact gcctctgac ctgtccaggc ccttggaaagag tggccaaagat tggagacttc
 2401 gggatggccc gagacatcta cagggcgagc tactatagaa agggaggctg tgccatgctg
 2461 ccagtttaagt ggatgcccccc agaggcccttc atgaaaggaa tattcacttc taaaacagac
 2521 acatggctt ttggagtgtc gctatggaa atctttctc ttggatatat gccatacc
 2581 agcaaaagca accaggaagt tctggagtt gtaccaggc gaggccggat ggacccaccc
 2641 aagaactgccc ctgggcctgt ataccggata atgactcgt gctggcaaca tcagcctgaa
 2701 gacaggccca actttccat cattttggag aggattgaat actgcaccca ggaccggat
 2761 gtaatcaaca ccgccttgcc gatagaatat ggtccacttg tggaagagga agagaaatgt
 2821 cctgtgagggc ccaaggaccc tgagggggtt cctcctctcc tggtctctca acaggcaaaa
 2881 cgggaggagg agcgcagccccc agtgcacccca ccacctctgc ctaccaccc tcctggcaag
 2941 gctgcaaaga aaccacacgc tgcagaggc tcttttcgag tccctagagg gccggccgtg
 3001 gaagggggac acgtgaatat ggcattctct cagtcacccctt ctccttcgga gttgcacagg
 3061 gtccacggat ccagaaacaa gcccaccagc ttgtggaaacc caacgtacgg ctccctggtt
 25 3121 acagagaaac ccacaaaaaa gaataatcct atagcaaaga aggagccaca cgagaggggt
 3181 aacctggggc tggagggaaag ctgtactgtc ccacctaacg ttgcaactgg gagacttccg
 3241 gggcctcact tgctcttaga gccccttcg ctgactgcca atatgaagga ggtacctctg
 3301 ttcaaggctac gtcacttccc ttgtggaaat gtcaattacg gctaccagca acaggcctt
 3361 cccttagaaag cgcctactgc ccctggagct ggtcattacg aggataccat tctgaaaagc
 3421 aagaatagca tgaaccagcc tggccctga gtcggcac acactcaattt ctcccttc
 3481 ggatccctaa gaccgtggag gagagagagg caatcaatgg ctcccttcaca aaccagagac
 3541 caaatgtcac gttttgttt gtgcacactt atttgaagt accaccaaaa aagctgtatt
 3601 ttgaaaatgc tttagaaagg ttttgagcat gggttcatcc tattcttcg aaagaagaaa
 3661 atatcataaa aatgagtgtat aaatacaagg cccagatgtg gttgcataag gtttttatgc
 3721 atgtttgtt tatacttcct tatgcttctt ttaaattgtg tggctctgc ttcaatgttag
 3781 tcagaattag ctgcttctat gtttcataatg tggggcata gatgtttcct tgccttgg
 3841 atgtggacat gagccatttgg agggggagagg gaacggaaat aaaggaggtt tttgtatga
 3901 aaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaaaaaa

Последовательность белка EML4-ALK Варианта 1 (BAF73611.1;
GI:152002653)

1 mdgfagsl^{dd} sisaa^{sts}dv qdrlsalesr vqqqedeitv lkaaladvlr rlaisedhva
 61 svkksvsskg qpspravipm scitngsgan rkpshtsavs iagketlssa aksgtekke
 121 kpqqrekke eshsndqspq irasp^{sp}qps sqplqihrq^t pesknatptk sikrpspaek
 181 shnswensdd srnklskip^s t^pklipkvtk tadkhkvii ngegeyikmf mrg^rpitmfi
 241 psdvdnyddi rtelppeklk lewaygyrgk dcranvyllp tgeivyfias vvvlfn^yeer
 301 tqrhylghtd cvkclaihp^d kiri^atgqia gvd^kdgrplq phvrwvds^vt l^stlqiiglg
 361 tfervgvcld fskadsgvh^l cviddsnehm ltvwdwqkka kgaeiktne vvlavefhpt
 421 dantiitcgk shiffwtwsg ns^ltrkqg^{gi}f gkyekpkfvq claf^lgngdv ltgdsggvml
 481 iws^kttvept pgkgpkvyrr khqelqamqm elqspeykls klrtstimd ynpnycfagk
 541 tssisdlkev prknitlirg lghgafgevy egqvsgmpnd psplqvavkt lpevcseqde
 601 ldflmealii skfnhqni^r cigvslqslp rfill^{le}mag gdlksflret rprpsqpssl
 661 amldllhvar diacgcqyle enhfihrdia arncltcpg pgrvakigdf gmardiyras
 721 yyrkggcaml pvkwmppeaf megiftsktd twsf^gvllwe ifslgympyp sksnqevlef
 781 vtsggrmdpp kncpgpvyri mtqcwqhqp^e drpnfaile rieyctqd^dp vintalpiey
 841 gplveeeekv pvrpkdpegv p^lllvsqqak reeerspaap pplpttssg^k aakkptaaev

15 901 svrvprgpav egghvnmafs qsnp^pselhr vhgsrnkpts lwnptygswf tekptkknnp
 961 iakk^epherg nlleg^sc^tv ppnvatgrlp gaslllepss ltanmkevpl frlrhfp^cgn
 1021 vnygyqqqgl pleaatapga ghyedtilks knsmnqpgp

20

25

30

35

40

45

Последовательность кДНК EML4-ALK Варианта 2 (AB275889.1;
GI:152002654)

1 ggccgcgcgg cgccgcgtc gcggctgctg cttggggaggg agggccggca ggcggcttag
61 cggcgcggct ctcaacgtga cgggaaagtg gttcgccgg ccgcggctta ctaccagg
121 gcgaacggac ggacgacgga ggccggagcc gtagccgag ccggcgacc tagagaacga
181 gcgggtcagg ctcagcgtcg gcaactctgt cggtccgctg aatgaagtgc ccgcctct
241 gagcccggag cccggcgctt tccccgcaag atggacgggt tcgcccggcag tctcgatgat
301 agtatttctg ctgcaagatc ttctgatgtt caagatgcc tgtcagctct tgagtcacga
361 gttcagcaac aagaagatga aatcactgtg ctaaaggcgg ctttgctga tggttgagg
421 cgtctgcaa tctctgaaga tcagtggcc tcagtaaaa aatcagtctc aagtaaaggc
481 caaccaagcc ctcgagcagt tattccatg tcctgtataa ccaatggaaag tggtcaaac
541 agaaaaccaa gtcataccag tgctgtctca attgcaggaa aagaaaactct ttcatctgct
601 gctaaaagtg gtacagaaaa aaagaaaagaa aaaccacaag gacagagaga aaaaaaagag
661 gaatctcatt ctaatgtatca aagtccacaa attcgagcat cacccctcc ccagccctct
721 tcacaacctc tccaaataca cagacaaact ccagaaagca agaatgtac tcccacccaaa
781 agcataaaac gaccatcacc agctgaaaag tcacataatt cttggaaaaa ttcaagatgat
841 agccgtataa aattgtcgaa aatacctca acacccaaat taataccaaa agttacccaa
901 actgcagaca agcataaaaga tgcatacatc aaccaagaag gagaatataat taaaatgttt
961 atgcgcggtc ggccaattac catgttcatc cttccgatg ttgacaacta tgatgacatc
1021 agaacggAAC tgcctcgtga gaagctcaaa ctggagtggg catatggta tcgaggaaag
1081 gactgttagag ctaatgttta ctttcttccg accggggaaa tagtttattt cattgcatca
1141 gtagtagtac tatttaatta tgaggagaga actcagcgc ac tacacctggg ccatacagac
1201 tgcgtgaaat gccttgcstat acatcctgac aaaatttaga ttgcaactgg acagatagct
1261 ggcgtggata aagatggaaag gcctctacaa ccccacgtca gagtgtggg ttctgttact
1321 ctatccacac tgcagattat tggacttggc actttgagc gtggagttagg atgcctggat
1381 tttcaaaaag cagattcagg tggcattta tgggttattt atgactccaa tgagcatatg
1441 cttactgttat gggactggca gaagaaagca aaaggagcag aaataaagac aacaaatgaa
1501 gttgtttgg ctgtggagtt tcacccaaaca gatgcaaata ccataattac atgcggtaaa
1561 tctcatattt tttctggac ctggagcggc aattcactaa caagaaaaca gggattttt
1621 gggaaatatg aaaagccaaa atttgtcag tggtagcat tcttggggaa tggagatgtt
1681 cttactggag actcaggtgg agtcatgctt atatggca aaactactgt agagccaca
1741 cctggaaag gacctaagg tggatataca atcagcaaac aaatcaaagc tcatgatggc
1801 agtgtgtca cactttgtca gatgagaaat gggatgttat taactggagg agggaaagac
1861 agaaaataa ttctgtggg tcatgatctg aatcctgaaa gagaataga gttctgtat
1921 cagtagggca caatcagagc tggtagcagaa gggaaaggcag atcaatttt agtaggcaca
1981 tcacgaaact ttatTTTACG aggaacattt aatgatggct tccaaataga agtacagggt
2041 catacagatg agcttgggg tcttgccaca catccctca aagatttgct cttgacatgt
2101 gtcaggaca ggcagggtgt cctgtggac tcaatggac acaggctgg atggaccagg
2161 ctggtagatg aaccaggaca ctgtgcagat tttcatccaa gtggcacagt ggtggccata
2221 ggaacgcact caggcagggt gttgttctg gatgcagaaa ccagagatct agttctatc
2281 cacacagacg ggaatgaaca gctctctgtg atgcgtact caatagatgg taccttcctg
2341 gctgttaggt ctcatgacaa ctttatttac ctctatgttag tctctgaaaaa tggaaagaaaa
2401 tatagcagat atggaaagggt cactggacat tccagctaca tcacacaccc tgactggcc
2461 ccagacaaca agtataataat gtctaactcg ggagactatg aaatattgtt cttgtaccgc
2521 cggaaagcacc aggagctgca agccatgcag atggagctgc agagccctga gtacaagctg
2581 agcaagctcc gcacccgtc catcatgacc gactacaacc ccaactactg cttgctggc
2641 aagacctcct ccatcagtga cctgaaggag gtggcggaa aaaacatcac cctcattcgg
2701 ggtctggcc atggagcctt tggggaggtg tatgaaggcc agtgtccgg aatgcccac
2761 gacccaagcc ccctgcaagt ggctgtgaag acgctgctg aagtgtgctc tgaacaggac
2821 gaactggatt tcctcatgga agccctgtatc atcagcaaata tcaaccacca gaacattgtt
2881 cgctgcattt gggtagggcct gcaatccctg ccccggtca tctgtggg gctcatggcg
2941 gggggagacc tcaagtccctt cttccggagag acccgccctc gcccgagccca gcccctctcc
3001 ctggccatgc tggacccctt gcaatgcgtggct cgggacattt cctgtggctg tcagtattt
3061 gagaaaaacc acttcatcca cggagacatt gctgcccggaa actgcctctt gacgtgtcc
3121 ggcctggaa gagtggccaa gatggagac ttccggatgg cccgagacat ctacagggcg
3181 agctactata gaaagggagg ctgtgcccattt ctgcccattt aatgtggatgccc cccagaggcc
3241 ttcatggaaag gaatatttac ttctaaaaca gacacatgtt ctttggagt gctgctatgg
3301 gaaatctttt ctcttgata tatgcccatacc cccagcaaaa gcaaccagga agttctggag
3361 tttgtcacca gtggaggccg gatggacccca cccaaact gcccctggcc tttataccqq

3421 ataatgactc agtgctggca acatcaggcct gaagacaggc ccaactttgc catcatttg
 3481 gagaggattg aatactgcac ccaggaccg gatgtaatca acaccgctt gccgatagaa
 3541 tatggtccac ttgttgaaga ggaagagaaa gtgcctgtga ggccaagga ccctgagggg
 3601 gttcctccctc tccttgtctc tcaacaggca aaacgggagg aggagcgcag cccagctgcc
 3661 ccaccaccc tccttaccac ctccctgtgc aaggctgcaa agaaacccac agctgcagag
 5 3721 gtctctgttc gagttccctag agggccggcc gtggaagggg gacacgtcaa tatggcattc
 3781 tctcagtccca accctccctc ggagttgcac agggcttccacg gatccagaaa caagcccacc
 3841 agcttgcgtt acccaacgtt cggctctgg tttacagaga aacccaccaa aaagaataat
 3901 cctatagcaa agaaggagcc acacgagagg ggttaacctgg ggctggaggg aagctgtact
 3961 gtcccaccta acgttgcac tgggagactt ccggggccct cactgctcct agagccctct
 4021 tcgctgactg ccaatatgaa ggaggtaccc ctgttcaggc tacgtactt cccttgcggg
 4081 aatgtcaatt acggctacca gcaacaggcc ttgccttag aagccgtac tgccccctgga
 10 4141 gctggtcatt acgaggatac cattctgaaa agcaagaata gcatgaacca gcctggggcc
 4201 ttagctcggt cacacactca ctctcttcc ttggatccc taagacgtg gaggagagag
 4261 aggcaatcaa tggctccctc acaaaccaga gaccaatgt cacgtttgt tttgtgcca
 4321 cctatTTGA agtaccacca aaaaagctgt atTTGaaaaa tgcttttagaa agTTTtgag
 4381 catgggttca tcctattctt tcgaaaagaag aaaaatatcat aaaaatagt gataaataaca
 4441 aggcccagat gtgggtgcat aaggTTTTA tgcatgttt tgtagtactt ctttatgctt
 4501 ctTTaaatt gtgtgtctc tgcttcaatg tagtcagaat tagctgcttc tatgtttcat
 4561 agttggggc atagatgttt cttgcctt tgatgtgga catgagccat ttgaggggag
 4621 agggAACGGA aataaaggag ttatTTGAA tgaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa

Последовательность белка EML4-ALK Варианта 2 (BAF73612.1; GI:152002655)

1 mdgfagsldd sisaastsdv qdrilsalesr vqqqgedeitv lkaaladvlr rlaisedhv
 20 61 svkkvsskg qpspravipm scitngsgan rkpshtsavs iagketlssa aksgrtekke
 121 kpqqgqrekke eshsndqspq iraspqspqps sqplqihrq pesknatptk sikrpspaek
 181 shnswensdd srnklskips tpklipkvtk tadkhkdvi nqegeyikmf mrgrpitmfi
 241 psdvdnyddi rtelppekl lewaygyrgk dcranvylp tgeivyfias vvvlfnyear
 301 tqrhylgtd cvkclaihpd kiriatiqgqia gvdkdrplq phvrwdsvt lstlqiiglg
 361 tfervgvgld fskadsgvh1 cviddsnehm ltvwdwqkka kgaeiktne vvlavefhpt
 421 dantiitcgk shiffwtwsq nsotrkrqgqif gkyekpkfvq clafngngdv ltgdsggvml
 481 iwskttvept pgkgpkgyq iskqikahdg svftlcqmrn gmltgggkd rkiilwdhdl
 541 npereievpd qygtiravae gkadqflvgt srnfirrgtf ndgfqievqg htdelwglat
 601 hpfkdl1ltc aqdrqvclwn smehrlewtr lvdephcad fhpsgtvvai gthsgrwfvl
 661 daetrdlvsi htdgneqlsv mrysidgtfl avgshdnfiy lyvvsengrk ysrygrctgh
 721 ssyithldws pdnkyimsns gdyeilylyr rkhqelgamq melqspeykl sklrtstint
 781 dynpnycfag ktssisdlke vprknitlir glghgafgev yegqvsgmpn dpsplqvavk
 841 tlpevcseqd eldfmeali iskfnhqniv rcigvslqsl prfillelma ggdiksflre
 901 trprpsqpss lamldllhva rdiacgcqyl eenhfihrdi aarnclltcp gpgrvakigd
 961 fgmaridiya syyrkggcam lpvkwmppea fmegiftskt dtwsfgvllw eifslgympy
 1021 psksnqevle fvtsgrm dpkncpgpvyr imtqcwqhqp edrpnfaail erieyctqd
 1081 dvintalpie ygplveeeek vpvrpkdpeg vppllvsqqa kreeerspaa ppplpttssg
 1141 kaakkptaae vsrvprgpa vegghvnmaf sqsnppselh rvhgsrnkpt slwnptygsw
 1201 ftekptkknn piakkepher gnlglegsct vppnvatgrl pgasllleps sltanmkewp
 35 1261 lfrrlhfpcc nvnygyqqqg lpleaatapg aghyedtilk sknsmnqpgp

Последовательность нуклеиновых кислот EML4-ALK Варианта 3а (AB374361.1; GI:194072592)

1 actctgtcggtccgctgaat gaagtggccccc cccctctaag cccggagccc ggcgccttcc
 61 ccgcagaatg gacgggttcg ccggcagtcgatcgatgt atttctgtcg caagtacttc
 121 ttagttcaatgatcgctgt cagctttga gtcacgagtt cagcaacaag aagatgaaat
 181 cactgtgcta aaggcgctt tgctgtatgt tttgaggcgt ctgtcaatct ctgtcaatca
 241 tggccctca gtgaaaaat cagtctcaag taaaggccaa ccaagccctc gagcagttat
 301 tcccatgtcc tggataacca atggaaatgg tgcaaaacaga aaaccaagtc ataccagtgc
 361 tggctcaatt gcaggaaaag aaactcttc atctgtcgaaaatggta cagaaaaaaaaa
 421 gaaagaaaaa ccacaaggac agagagaaaa aaaagaggaa tctcattcta atgatcaaaag
 481 tccacaaatt cgagcatcac ctctccccc gccccttca caacctctcc aaatacacag
 541 acaaaactcca gaaagcaaga atgctactcc caccaaaagc ataaaacgc catcaccagc
 601 tgaaaaatca cataattttt gggaaaattc agatgatgc cgtatataat tgtcgaaaat
 661 accttcaaca cccaaattaa taccaaaatg taccaaaact gcagacaagc ataaagatgt
 721 catcatcaac caagtgtacc gcccggaaagca ccaggagctg caagccatgc agatgagct
 781 gcagagccct gaggacaagc tgagcaagct ccgcacccctcg accatcatga ccgactacaa

841 ccccaactac tgcttgctg gcaagaccc ctcattcagt gacctaagg aggtgccgcg
 901 gaaaaacatc acccttattc ggggtctggg ccatggagcc tttggggagg tttatgaagg
 961 ccagggttc ggaatgccc acgaccctaa cccctgcaa gtggctgtga agacgctgccc
 1021 tgaagtgtc tctgaacagg acgaacttggaa ttccctcatg gaagccctga tcatacggaa
 1081 attcaaccac cagaacattt ttcgctgcat tggggtgagc ctgcaatccc tgccccggg
 1141 catcctgctg gagctcatgg cggggggaga cctcaagtcc ttccctcgag agacccgc
 1201 tcgcccggc cagccctcct ccctggccat gctggaccc ttgcacgtgg ctcgggacat
 1261 tgcctgtgc tgtcaagtatt tggagaaaaa ccacttcattt caccgagaca ttgctgccc
 1321 aaactgcctc ttgacctgtc caggccctgg aagagtggcc aagattggag acttcgggat
 1381 ggcccggagac atctacaggg cgagctacta tagaaaggga ggctgtgcca tgctgccc
 1441 taagtggatg ccccccagg ccttcattt gggaaatctt ttctcttggaa tatatgccc
 1501 gtcctttgga gtgctgctat gggaaatctt ttctcttggaa tatatgccc
 1561 aagcaaccag gaagttctgg agtttgcac cagtgaggcc cggatggacc caccca
 1621 ctgcccctgg cctgtataacc ggataatgac tcagtgtgg caacatcagc ctgaagac
 1681 gcccaactt gccatcattt tggagaggat tgaataactgc acccaggacc cggatgt
 1741 caacaccgct ttgccgatag aatatggcc acttggaa gaggaagaga aagtgcctg
 1801 gaggcccaag gaccctgagg gggttccccc tctcttggc tctcaacagg caaaacggg
 1861 ggaggagcgc agccagctg ccccacccacc ttcgttacc accctcttg gcaaggctg
 1921 aaagaaaccc acagctgcag aggtctctgt tcgagtcctt agagggccgg cctgtgg
 1981 gggacacgtg aatatggcat tctctcgtc caaccctcct tcggaggc acagggtcc
 2041 cggatccaga aacaagccca ccagcttgc gaaaccacg tacggcttgc gtttacaga
 2101 gaaacccacc aaaaagaata atcctatagc aaagaaggag ccacacgaga gggtaac
 2161 ggggctggag ggaagctgtc ctgtccacc taacgttgc actgggagac ttccgggg
 2221 ctcactgctc ctagagccct cttcgttgc tgccaatatg aaggaggtac ctctgttca
 2281 gctacgtcac ttcccttggta ggaatgtcaa ttacggctac cagcaacagg gcttgc
 2341 agaagccgct actgcccctg gagctggta ttacgaggat accattctga aaagcaagaa
 2401 tagcatgaac cagcctggc cctgagctg gtcgcacact cacttctt cttgggatc
 2461 cctaagaccg tgg

Последовательность белка EML4-ALK Варианта 3а (BAG55003.1; GI:194072593)

1 mdgfagsldd sisaastsrdv qdrlsalesr vqqqedeitv lkaaladvlr rlaisedhva
 61 svkksvsskg qpspravipm scitngsgan rkpshtsavs iagketlssa aksgrtekke
 121 kpqqqrekke eshsndqspq iraspqspqps sqplqihrq pesknatptk sikrpspaek
 181 shnswensdd srnklksips tpklipkvtk tadkhkdvi nqvyrrkhqe lqamqmels
 241 peyklsklrt stimtdynpn ycfagktssi sdlkevprkn itlirglgh afgevyegqv
 301 sgmpndpspl qvavktlperv cseqdeldfl mealiiskfn hqnivrcigv slqlprfil
 361 lelmaggdlk sflretrrppr sgpsslaml 11hvardiac gcqyleenhf ihrdiaarn
 421 lltcpgrgprv akigdfgmar diyrasyyrk ggcamlpvkw mppeafmegi ftsktdtwsf
 481 gvllweifsl gympurpsksn qevlefvtsg grmdppknpc gpvyrimtgc wqhqpdrpn
 541 faileriey ctqdqvint alpielyplv eeeekvpvrp kdpegvppll vsqqakreee
 601 rspaappplp ttssgkaakk ptaaeavsvrv prgpaveggh vnmafsqsnp psehrvhgs
 661 rnkpstlwnp tygswftekp tkknnpiaakk ephergnlgl egsctvppnv atgrlpgas
 721 llepssltan mkevplfrlr hfpcgnvnyg yqqqglplea atapgaghye dtlkskns
 781 nqprgp

Последовательность нуклеиновой кислоты EML4-ALK Варианта 3b (AB374362.1; GI:194072594)

1 actctgtcgg tccgttgaat gaagtggccg cccctctaag cccggagccc ggcgtttcc
 61 ccgcaagatg gacggtttcg ccggcagtct cgatgatagt atttctgtc caagtacttc
 121 tttatgttcaat gatcgttgc cagcttttgc gtcacagtt cagcaacaag aagatgaaat
 181 cactgtgtca aaggcggtt tggctgtatgt tttgaggcgt ttgcattct ctgaagatca
 241 tttatgttcaat gttaaaaat cagtctcaag taaaggccaa ccaaggccctc gagcagttat
 301 tcccatgtcc tttatataacca attggaaatgg ttgcacacaga aaaccaagtc ataccagtgc
 361 tttatgttcaat gttaaaaat cactgttgc atctgttgc aaaatggta cagaaaaaaa
 421 gaaagaaaaa ccacaaggac agagagaaaaaaa agatgatgc ttcattctt atgatcaa
 481 tccacaaattt ctttccccc ggcgtttca caacctctcc aaatacacag
 541 acaaaactcca gaaagcaaga atgctactcc caccaaaagc ataaaacgc catcacc
 601 tttatgttcaat gttaaaaat ctttccccc ggcgtttca caacctctcc aaatacacag
 661 accttcaaca cccaaattaa taccaaaaat taccaaaaact gcagacaagc ataaaatgt
 721 catcatcaac caagaaaaaa tttatgttcaat ctttccccc ggcgtttca caacctctcc
 781 gcaccaggag ctgcaagcca tttatgttcaat ctttccccc ggcgtttca caaccc
 841 gctccgcacc tttatgttcaat ctttccccc ggcgtttca caaccc

901 ctccctccatc agtgacacctga aggaggtgcc gcggaaaaaac atcaccctca ttccgggtct
 961 gggccatgga gccttgggg aggtgtatga aggcaggtg tccggaatgc ccaacgaccc
 1021 aagccccctg caagtggctg tgaagacgct gcctgaagtg tgctctgaac aggacgaact
 1081 ggatttcctc atgaaagccc tgatcatcag caaattcaac caccagaaca ttgttcgctg
 1141 cattggggtg agccctgcaat ccctgccccg gttcatcctg ctggagctca tggcgggggg
 5 1201 agacctcaag tccttcctcc gagagacccg ccctcgcccg agccagccct cctccctggc
 1261 catgctggac cttctgcacg tggctcgaaa cattgcctgt ggctgtcagt atttggagga
 1321 aaaccacttc atccaccgag acattgcgtc cagaaactgc ctcttgaccc gtccaggccc
 1381 tggaaagatg gccaagattg gagacttcgg gatggccca gacatctaca gggcgagcta
 1441 ctatagaaag ggagctgtg ccatgctgcc agttaagtgg atgccccag aggccttcata
 1501 ggaaggaata ttcacttcta aaacagacac atggccctt ggagtgtgc tatggaaat
 1561 ctttctctt ggatatatgc catacccccag caaaagcaac caggaagttc tggagttgt
 10 1621 caccagtggaa ggccggatgg acccacccaa gaactgcctt gggcctgtat accggataat
 1681 gactcagtgc tggcaacatc agcctgaaaga caggcccaac tttgcatca tttggagag
 1741 gattgaatac tgcacccagg acccggatgt aatcaacacc gcttgcga tagaatatgg
 1801 tccacttgtg gaagaggaag agaaagtgc tggaggccc aaggaccctg agggggttcc
 1861 tcctctcctg gtctctcaac aggcaaaacg ggaggaggag cgccagccag ctgccccacc
 1921 acctctgcctt accacccctt ctggcaaggc tgcaaagaaa cccacagctg cagaggctctc
 15 1981 tgttcgagtc cctagagggc cggccgtgga agggggacac gtgaatatgg cattctctca
 2041 gtccaaaccctt cttcggagt tgcacagggt ccacggatcc agaaacaagc ccaccagctt
 2101 gtggaaaccca acgtacggct cctgggttac agagaaaccc accaaaaaga ataatcctat
 2161 agcaaaagaag gagccacacg agaggggtaa cctggggctg gagggaaagct gtactgtccc
 2221 acctaacgtt gcaactggga gacttccggg ggcctactg ctccctagagc cctcttcgct
 2281 gactgcaat atgaaggagg tacctctgtt caggctacgt cacttcctt gtggaaatgt
 2341 caattacggc taccagcaac agggctgccc cttagaagcc gctactgccc ctggagctgg
 2401 tcattacggag gataccattc tgaaaagcaaa gaatagcatg aaccagccctg gcccctgagc
 2461 tcggtcgcac actcaacttctt cttcccttggg atccctaaga ccgtgg

Последовательность белка EML4-ALK Варианта 3b (BAG55004.1; GI:194072595)

1 mdgfagsldd sisaastsldv qdrlsalesr vqqqedeitv lkaaladvlrl rlaisedhv
 61 svkksvsskg qpspravipm scitngsgan rkpshtsavs iagketlssa aksgttekke
 121 kpqqgerekke eshsndqspq iraspqspq sqplqihrq pesknatptk sikrpspaek
 181 shnswensdd srnklskips tpklipkvtk tadkhkdvi nqakmstrek nsqvyrhkq
 241 elqamqmeliq speyklsklr tstimtdynp nycfagktss isdlkevprk nitlirglgh
 301 gafgevyegq vsgmpndpssp lqvavktlpe vcseqdeldf lmealiiskf nhqnivrcig
 361 vslqlslprfi llelmaggdl ksflretrpr psqpslaml dllhvardia cgcqyleenh
 421 fihrdiaarn clltcpgrgr vakigdfgma rdiyrasyyr kggcamlpvk wmppeafmeg
 481 iftsktdtw sfgvllweifs lgypypks ngevlefvt ggrmdppknc pgpvyrimtq
 541 cwqhqpdrp nfaiilerie yctqdvdin talpieygpl veeeekpvpr pkdpegvppl
 601 lvsqqakree erspaapppl pttssgkaak kptaevsvr vprgpavegg hvnm afsqsn
 661 ppselhrvhg srnkptslwn ptygswftek ptkknpiak kephergnlg legsctvppn
 721 vatgrlpgas llepsslta nmkevplfr rhfpcgnvny gyqqqglple aatapgaghy
 781 edtilkskns mnqpgp

35 Последовательность нуклеиновой кислоты EML4-ALK Варианта 4 (AB374363.1; GI:209837703)

1 actctgtcgg tccgctgaat gaagtgcggc cccctctaag cccggagccc ggcgcttcc
 61 ccgcagaatg gacggtttcg ccggcagtct cgatgatagt atttctgtcgt caagtacttc
 121 tgatgttcaa gatcgcctgt cagctcttga gtcacaggtt cagcaacaag aagatgaaat
 181 cactgtgcta aaggcggctt tggtctgtatgt tttgaggcgtt cttgcaatct ctgaagatca
 241 tggcctca gtgaaaaat cagtctcaag taaaggccaa ccaagccctc gagcagttat
 301 tcccatgtcc tgtataacca atgaaagtgg tgcaaacaga aaaccaagtc ataccagtgc
 361 tgtctcaatt gcaggaaaag aaactcttc atctgtctaaaatggta cagaaaaaaaa
 421 gaaagaaaaa ccacaaggac agagagaaaa aaaagaggaa tctcattcta atgatcaaag
 481 tccacaaatt cgagcatcac ctctccca gcccttca caaccttcc aaatacacag
 541 acaaactcca gaaagcaaga atgctactcc cacaaaaagc ataaaacgac catcaccagc
 601 tgaaaaagtca cataattttt gggaaaattc agatgatgc cgtaataat tgcggaaaat
 45 661 accttcaaca cccaaattaa taccaaaagt taccaaaact gcagacaagc ataaagatgt
 721 catcatcaac caagaaggag aatataattaa aatgttatg cgcggcggc caattaccat
 781 gttcatcct tccgatgtt acaactatga tgacatcaga acggaactgc ctccctgagaa
 841 gctcaaactg gagtggcat atggttatcg agggaaaggac tgcggacta atgttacct
 901 tctccgacc gggaaatag ttatattcat tgcacatcgtat gtagtactat ttaattatga

961 ggagagaact cagcgacact acctgggcca tacagactgt gtgaaatgcc ttgctataca
 1021 tcctgacaaa attaggattt caactggaca gatagctggc gtggataaaag atggaaggcc
 1081 tctacaaccc cacgtcagag tgtggattc tggtaactcta tccacactgc agattattgg
 1141 acttggact tttgagcgtg gagtaggatg cctggatttt tcaaagcag attcaggtgt
 1201 tcatttatgt gttattgtatg actccaatga gcataatgtt actgtatggg actggcagag
 1261 gaaagcaaaa ggagcagaaa taaagacaac aaatgaagt gttttggctg tggagttca
 1321 cccaaacagat gcaaatacca taattacatg cgtaaatct catatttct tctggacctg
 1381 gagcggcaat tcactaacaa gaaaacaggg aatttttggg aaatatgaaa agccaaaatt
 1441 tgtcagttgt tttagcattct tggggatgg agatgttctt actggagact caggtggagt
 1501 catgcttata tggagcaaaa ctactgtaga gcccacacct gggaaaggac ctaaagggtt
 1561 atatcaaattc agcaaacaaa tcaaagctca tgatggcagt gtgttcacac tttgtcagat
 1621 gagaatggg atgttattaa ctggaggagg gaaagacaga aaaataattc tttgtggatca
 1681 tgatctgaat cctgaaagag aaatagagat atgctggatg agccctgagt acaagcttag
 1741 caagctccgc acctcgacca tcatgaccga ctacaacccc aactactgt ttgctggcaa
 1801 gacctccccc atcagtgacc tgaaggaggt gccgcggaaa aacatcaccc tcattcggg
 1861 tctggccat ggagcccttg gggaggtgta tgaaggccag gtgtccggaa tgcccaacga
 1921 cccaaagcccc ctgcaagtgg ctgtgaagac gctgcctgaa gtgtgctctg aacaggacga
 1981 actggatttc ctcatgaaag ccctgatcat cagcaaattc aaccaccaga acattgttcg
 2041 ctgcattggg gtgagcctgc aatccctgcc ccggttcatc ctgctggcgc tcatggcggg
 2101 gggagacctc aagtccctcc tccgagagac ccgcctcgc ccgagccagc cctccctcc
 2161 ggcctgctg gacccctcgc acgtggctcg ggacattgccc tttggctgtc agtatttgg
 2221 gaaaaaccac ttcatccacc gagacattgc tgccagaaac tgcctcttga cctgtccagg
 2281 ccctggaaga gtggcaaga ttggagactt cggatggcc cgagacatct acagggcag
 2341 ctactataga aaggaggct gtgcatgtt gcaagttaaag tggatgcccc cagaggcctt
 2401 catgaaaggaa atattcaattt ctaaaacaga cacatggcc tttggagtgc tgctatggg
 2461 aatctttctt cttggatata tgccataaccc cagaaaaagc aaccaagaag ttctggagtt
 2521 tgtcaccagt ggaggccgga tggaccacc caagaactgc cctggccctg tataccggat
 2581 aatgacttag tgctggcaac atcagcctga agacaggccc aactttgca tcattttgg
 2641 gaggattgaa tactgcaccc aggacccggg tgtaatcaac accgcttgc cgatagaata
 2701 tggccactt gtggaaaggg aagagaaagt gcctgtgagg cccaaaggacc ctgaggggg
 2761 tcctcccttc ctggctctc aacaggccaa acgggaggag gagcgcagcc cagctgcccc
 2821 accacctctg cctaccaccc cctctggcaaa ggctgcaaaag aaacccacag ctgcagaggt
 2881 ctctgttgcg gtcccttagag ggccggccgt ggaagggggg cacgtaaata tgccattctc
 2941 tcagtccaaac cctccctcgg agttgcacag ggtccacggg tccagaaaca agccaccagg
 3001 cttgtggaaac ccaacgtacg gctcctgtt tacagagaaa cccaccaaaa agaataatcc
 3061 tatagcaaag aaggagccac acgagagggg taacctgggg ctggaggaa gctgtactgt
 3121 cccacctaacc gttgcaactg ggagacttcc gggggcctca ctgctcttag agccctcttc
 3181 gctgactgcc aatatgaagg aggtacctt gttcaggcta cgtcacttcc ctgtgggaa
 3241 tgtcaattac ggctaccagc aacaggcctt gcccttagaa gccgctactg cccctggagc
 3301 tggtcattac gaggatacca ttctgaaaag caagaatagc atgaaccagc ctggccctcg
 3361 agctcggtcg cacactcaact tctcttcctt gggatcccta agaccgtgg

**Последовательность белка EML4-ALK Варианта 4 (BAG75147.1;
GI:209837704)**

1 mdgfagsldd sisaastsrdv qdrlsalesr vqqqedeitv lkaaladvrl rlaisedhv
 35 61 svkksvsskg qpspravipm scitngsgan rkpshtsavs iagketlssa aksgtekke
 121 kpqqrekke eshsndqspq iraspqspq sqplqihrq pesknatptk sikrpspaek
 181 shnswensdd srnklskips tpklipkvtk tadkhkdvi nqegeyikmf mrgripitmfi
 241 psdvdnyddi rtelppeklk lewaygyrgk dcranvylp tgeivyfias vvvlfnyeer
 301 tqrhylgtd cvkclaihpd kiriatgqia gvdkgdrplq phrvrvwsdt lstlqiiglg
 361 tfervgvcld fskadsgvh1 cviddsnehm ltvwdwqrka kgaeiktne vvlavefhpt
 421 dantiitcgk shiffwtwsg nsltrkqgjif gkyekpkfvq clafngngdv ltgdsggvml
 481 iwskttvept pgkgpkgyq iskqikahdg svftlcqmrrn gmltgggkd rkiilwdhdl
 541 npereieicw mspeyklksl rtsttimtdyn pnycfagkts sisdlkevpr knitlirglg
 601 hgafgevyeg qvsgmpndps plqvavktlp evcseqdeld flmealiisk fnhqivrci
 661 gvslqlsprf illelmaggd lksflretrp rpsqpslam ldlhvardi acgcqyleen
 721 hfihrdiaar nclltcpqpg rvakigdfgm ardiyrasyy rkggcamlpv kwmppeafme
 781 giftsktdtw sfgvllweif slgympypsk snqevlefvt sggrmdppkn cpgpvyrmt
 841 qcwhqpedr pnfaiileri eyctqdptvi ntalpieygp lveeeeekvpv rpkdpesvgpp
 901 llvsqqakre eerspaappp lpttssgkka kkptaaevsv rvprgpaveg ghvnmafsqs
 961 nppselhrvh gsrnkptslw nptygswfte kptkknnpia kkephergnl glegscrvpp
 1021 nvatgrlpga slllepssl anmkevplfr lrhfpccgnv ygyqqqglpl eaatapgagh
 1081 yedtilkskn smnqpgp

Последовательность нуклеиновой кислоты EML4-ALK Варианта5a (AB374364.1; GI:209837705)

1 actctgtcgg tccgctgaat gaagtgcgg cccctctaag cccggagccc ggcgcttcc
 61 ccgcaagatg gacggtttcg ccggcagtct cgatgatagt atttctgctg caagtacttc
 121 ttagtgtcaa gatcgctgtcagcttga gtcacgagtt cagcaacaag aagatgaaat
 181 cactgtgcta aaggcggctt tggctgatgt tttgaggcgt ctgcataatct ctgaagatca
 241 tgtggcctca gtgaaaaaat cagtctcaag taaagtgtac cgccggaagc accaggagct
 301 gcaagccatg cagatggagc tgcaagagccc tgagtacaag ctgagcaagc tccgcacctc
 361 gaccatcatg accgactaca accccaacta ctgcttgct ggcaagacct cctccatcat
 421 tgacctgaag gaggtgccgc ggaaaaacat caccctcatt cggggcttgg gccatggagc
 481 ctttgggag gtgtatgaag gccaggtgtc cggaatgccc aacgaccctt gccccctgca
 541 agtggctgtg aagacgctgc ctgaagtgat ctctgaacag gacgaactgg atttcctcat
 601 ggaagccctg atcatcagca aattcaacca ccagaacatt gttcgctgca ttggggtag
 661 cctgcaatcc ctgccccgggt tcatacctgtc ggagctcatg ggggggggag acctaagtc
 721 cttccctccga gagaccggcc ctgcggcgag ccagccctcc tccctggcca tgctggacct
 781 tctgcacgtg gctcgggaca ttgcctgtgg ctgtcagttat ttggaggaaa accacttcat
 841 ccaccggagac attgctgcca gaaaactgcctt ctgcacgtt ccaggccctg gaagagtgcc
 901 caagattgga gacttcgggaa tggcccgaga catctacagg gcgcgacttact atagaaagg
 961 aggctgtgcc atgctgccag ttaagtggat gccccccagag gccttcatgg aagaatatt
 1021 cacttctaaa acagacacat ggtcctttgg agtgcgtcta tggaaatct tttctcttg
 1081 atatatgcca taccccgacca aaagcaacca ggaagttctg gagttgtca ccagtggagg
 1141 ccggatggac ccacccaaga actgcctgg gcctgtatac cggataatga ctcagtgtctg
 1201 gcaacatcatg cctgaagaca gggccaaactt tgccatcatt ttggagagga ttgaataactg
 1261 cacccaggac ccggatgtaa tcaacaccgc tttgcccata gaatatggc cacttgc
 1321 agaggaagag aaagtgcctg tgaggccca ggcacccatg ggggttccctc ctctccttg
 1381 ctctcaacag gcaaaacggg aggaggagcg cagcccaatg gccccaccac ctctgcctac
 1441 cacccctctt ggcaggctg caaagaaaacc cacagctgca gaggtctctg ttcgagtc
 1501 tagagggccg gccgttggaaag ggggacacgt gaatatggc ttctctcattt ccaaccctcc
 1561 ttcggagttt cacagggtcc acggatccag aaacaagccc accagctgtt ggaacccaaac
 1621 gtacggctcc tggtttacag agaaaaccac caaaaagaat aatcctatag caaagaagga
 1681 gccacacgag agggtaacc tggggcttgg gggagctgt actgtccac ctaacgttgc
 1741 aactgggaga cttccccccctt cctcactgtc cctagagccc tcttcgtgca ctgccaatatt
 1801 gaaggaggta cctctgttca ggctacgtca cttcccttgc gggaaatgtca attacggct
 1861 ccagcaacag ggcttgcct tagaagccgc tactgcctt ggagctgtc attacgagga
 1921 taccattctg aaaagaaga atagcatgaa ccagctggg ccctgagctc ggtcgacac
 1981 tcacttctctt tccttggat ccctaagacc gtgg

Последовательность белка EML4-ALK Варианта 5a (BAG75148.1; GI:209837706)

1 mdgfagsl sisaastsdv qdrlsalesr vqqqedeitv lkaaladvlr rlaisedhva
 61 svkksvsskv yrrkhqelqa mqmelqspey klsklrtsti mtdynpnycf agktssisdl
 121 kevprknitl irglghafg evyegqvsgm pndpsplqva vktlpvcse qdeldflmea
 181 liiskfnhqn ivrcigvslq slprfiller maggdiksfl retrprpsqsslamlldlh
 241 vardiacgcq yleenhfihr diaarncllt cpgpgrvaki gdfgmaridiy rasyyrkggc
 301 amlpvkwmpf eafmegifts ktdtwsfgvl lweifslgym pypsksnqev lefvtsggm
 361 dppkncpgpv yrimtqcwqh qpedrpnfa ielerieyctq dpdvintalp ieygplveee
 421 ekvpvrpkdp egvppllvsq qakreeersp aappplptts sgkaakkpta aevsvrvprg
 481 pavegghvnm afsqsnnppse lhrvhgsrnk ptslwmpyq swftekptkk nnpiakkeph
 541 ergnlglegs ctvppnvatg rlpgasllle pssltanmke vplfrlrhfp cgnvnygyqq
 601 qglpleaata pgaghyedti lksknsmnqp gp

Последовательность нуклеиновой кислоты EML4-ALK Варианта5b (AB374365.1; GI:209837707)

1 actctgtcgg tccgctgaat gaagtgcgg cccctctaag cccggagccc ggcgcttcc
 61 ccgcaagatg gacggtttcg ccggcagtct cgatgatagt atttctgctg caagtacttc
 121 ttagtgtcaa gatcgctgtcagcttga gtcacgagtt cagcaacaag aagatgaaat
 181 cactgtgcta aaggcggctt tggctgatgt tttgaggcgt ctgcataatct ctgaagatca
 241 tgtggcctca gtgaaaaaat cagtctcaag taaagggtca gagctcagggg gaggatatgg
 301 agatccaggc aggcttcctg taggaagtgg cctgtgtat gcttcaggcc ccaggctg
 361 aggccatgtt gcagctgacc acccacctgc agtgcaccgc cggaaagcacc aggagctgc
 421 agccatgcag atggagctgc agagccctga gtacaagctg agcaagctcc gcacccatgc

481 catcatgacc gactacaacc ccaactactg ctttgctggc aagacctcct ccatcagtga
 541 cctgaaggag gtgccgcgga aaaacatcac cctcattcg ggtctggcc atggagcctt
 601 tggggagggtg tatgaaggcc aggtgtccgg aatgccaac gaccaagcc ccctgcaagt
 661 ggctgtgaag acgctgcctg aagtgtgctc tgaacaggac gaactggatt tcctcatgga
 721 agccctgatc atcagcaaata tcaaccacca gaacattgtt cgctgcattt gggtgagcct
 781 gcaatccctg ccccgttca tcctgctgga gctcatggcg gggggagacc tcaagtccctt
 841 cctccgagag accccgcctc gcccggccca gccctcctcc ctggccatgc tggaccccttct
 901 gcacgtggct cgggacattt cctgtggctg tcagtattt gaggaaaacc acttcatcca
 961 ccgagacatt gctgcccagaa actgcctt gacctgtcca ggccctggaa gagtgccaa
 1021 gattggagac ttccggatgg cccgagacat ctacaggcg agctactata gaaagggagg
 1081 ctgtgccatg ctgcagttt agtggatgcc cccagaggcc ttcatgaaag gaatattcac
 1141 ttctaaaaca gacacatggt ccttggagt gctgtatgg gaaatcttt ctcttggata
 1201 tatgccatac cccagcaaaa gcaaccagga agttctggag tttgtcacca gtggaggccg
 1261 gatggaccca cccagaact gccctggcc tgatataccgg ataatgactc agtgctggca
 1321 acatcagcct gaagacaggc ccaacttgc catcattttg gagaggattt aatactgcac
 1381 ccaggaccgg gatgtaatca acaccgcctt gccgatagaa tatggtccac ttgtgaaaga
 1441 ggaagagaaa gtgcctgtga ggcccaagga ccctgagggg gttccctc tcctgtctc
 1501 tcaacaggca aaacgggagg aggagcgcag cccagctgcc ccaccaccc tgcctaccac
 1561 ctcctctggc aaggctgcaa agaaaccac agtgcagag gtctctgttc gagtccctag
 1621 agggccggcc gtggaaagggg gacacgtgaa tatggcattt tctcagttca accctccttc
 1681 ggagttgcac agggtccacg gatccagaaa caagcccacc agcttgcgg acccaacgta
 1741 cggctctggc ttacagaga aacccaccaa aaagaataat cctatagcaa agaaggagcc
 1801 acacgagagg ggttaacctgg ggctggaggg aagctgtact gtcccaccta acgttgcac
 1861 tgggagactt ccggggccct cactgctctt agagccctt tcgctgactt ccaatatgaa
 1921 ggaggtaccc ctgttcaggc tacgtactt cccttgcggg aatgtcaatt acggctacca
 1981 gcaacaggcc ttgccttag aagccgtac tgcccctgga gctggtcatt acgaggatac
 2041 cattctgaaa agcaagaata gcatgaacca gcctggccccc tgagctcggt cgcacactca
 2101 cttcttcc ttggatccc taagaccgtg g

Последовательность белка EML4-ALK Варианта 5b (BAG75149.1; GI: 209837708)

1 mdgfagsldd sisaastsdlv qdrilsalesr vqqqedeitv lkaaladvlr rlaisedhva
 25 61 svkksvsskg selrggygdpl grlpvgsglc sasrarlpgh vaadhppavy rrkhqelqam
 121 qmelqspeyk lsklrlsttim tdynpnycfa gktssisdlk evprknitli rglghgafge
 181 vyegqvsgmp ndpsplqvav ktlpevcseq deldflmeal iiskfnhqni vrcigvslqs
 241 lprfillelm aggdlksflr etrprpsqps slamlldhv ardiacgcqy leenhfihrd
 301 iaarnclltc ppgprvakig dfgmardiyr asyyrkggca mlpvkwmppe afmegiftsk
 361 tdtwsfgvll weifslgymp ypsksnqevl efvtsggrmd ppkncpgpvy rimtqcwqh
 30 421 pedrpnfaii lerieyctqd pdvintalpi eygplveeee kvpvrpkdpe gvppllvsqq
 481 akreeerspa appplpttss gkaakkptaa evsvrvprgp avegg hvnma fsqsnppsel
 541 hrvhgsrnkp tslwnptygs wftekptkkn npiakkephe rgnlglegsc tvppnvatgr
 601 lpgaslllep ssitanmkev plfrlrhfpc gnvnygyqqq glpleaatap gaghayedtil
 661 ksknsmnqpg p

Последовательность нуклеиновой кислоты EML4-ALK Варианта 6 (AB462411.1; GI: 227452648)

1 tactctgtcg gtccgctgaa tgaagtgcgc gcccctctaa gcccgagcc cggcgctttc
 61 cccgcaagat ggacggtttc gccggcagtc tcgatgatag tatttctgct gcaagtactt
 121 ctgatgttca agatcgctg tcagctctt agtcacgagt tcagcaacaa gaagatgaaa
 181 tcactgtgct aaaggccggct ttggctgatg ttttggggcg tcttgcatac tctgaagatc
 241 atgtggcctc agtaaaaaaa tcagtctcaa gtaaaggcca accaagccct cgagcagtta
 301 ttccccatgtc ctgtataacc aatggaaagtg gtgcaaacag aaaaccaagt cataccagt
 361 ctgtctcaat tgcaggaaaa gaaactctt catctgctgc taaaagtgtt acagaaaaaaa
 421 agaaagaaaa accacaagga cagagagaaa aaaaagagga atctcattt aatgatcaa
 481 gtccacaaat tcgagcatca cttctcccc agcccttcc acaaccttcc caaatacaca
 541 gacaaactcc agaaaagcaag aatgctactc ccacaaaaag cataaaacga ccatcaccag
 601 ctgaaaagtc acataattct tggaaaaatt cagatgatag cctgtataaaa ttgtcgaaaa
 661 taccttcaac acccaaatta atacaaaaag ttacaaaaac tgcagacaag cataaagatg
 721 tcattcatcaa ccaagaagga gaatatatta aaatgtttat ggcggcgtcg ccaattacca
 781 tggcattcc ttccgatgtt gacaactatg atgacatcag aacggaaactg cctcctgaga
 841 agctcaaact ggagtggca tatggttatc gaggaaagga ctgttagagct aatgtttacc
 901 ttcttccgac cggggaaata gtttatttca ttgcatcagt agtagtacta ttaattatg
 961 aggagagaac tcagcgacac tacctggcc atacagactg tggaaatgc cttgtatac

1021 atcctgacaa aattaggatt gcaactggac agatagctgg cgtggataaa gatggaaggc
 1081 ctctacaacc ccacgtcaga gtgtgggatt ctgttactct atccacactg cagattattg
 1141 gacttggcac ttttgagcgt ggagtaggat gcctggattt tc当地aaagca gattcaggtg
 1201 ttcatatatg tgttattgt gactccaatg agcatatgct tactgtatgg gactggcaga
 1261 ggaaagcaaa aggagcagaa ataaagacaa caaatgaagt tgffffggct gtggagttc
 5 1321 acccaacaga tgcaaatacc ataattacat gcggtaaatac tc当地atttc ttctggaccc
 1381 ggagcgccaa ttcaactaaca agaaaacagg gaatttttg gaaatatgaa aagccaaaat
 1441 ttgtgcagtg tttagcattc ttggggaaatg gagatgttct tactggagac tcaggtggag
 1501 tcatgcttat atggagcaaa actactgttag agccccacacc tggaaaggc cctaaaggaa
 1561 gtggcctgtg tagtgc当地ca agggccaggc tgccaggcc tggcagct gaccaccac
 1621 ctgcagtgta ccgcggaaag caccaggagc tgcaagccat gcagatggag ctgcagagcc
 1681 ctgagttacaa gctgagcaag ctccgc当地ct cgaccatcat gaccgactac aaccccaact
 1741 actgcttgc tggcaagacc tc当地ccatca gtgacctgaa ggaggtggcc cgaaaaaaca
 1801 tcaccctcat tc当地ggctcg ggccatggag ccttgggaa ggtgtatgaa ggccaggtgt
 1861 cc当地aatgcc caacgacccca agccccctgc aagtggctgt gaagacgctg cctgaagttgt
 1921 gctctgaaca ggacgaactg gat当地ctca tggaaaggcc gatcatcagc aaattcaacc
 1981 accagaacat tgttcgctgc attggggta gctgcaatc cctgccccgg tt当地atcctgc
 2041 tgagctcat ggccgggggg gacctcaagt cctccctccg agagacccgc cctcgccccga
 15 2101 gccaggccctc ctccctggcc atgctggacc ttctgcacgt ggctcgggac attgcctgtg
 2161 gctgtcagta ttggaggaa aaccacttca tccaccggaga cattgtgccc agaaaactgcc
 2221 tcttgacctg tccaggccct ggaagagtgg ccaagattgg agacttcggg atggcccgag
 2281 acatctacag ggccgagctac tatagaaagg gaggctgtgc catgctgcca gtttaagtgg
 2341 tgcccccaga ggcccttcatg gaaggaatat tcacttctaa aacagacaca tt当地ctttg
 2401 gagtgctgt atggaaatc ttttctctg gatataatgcc ataccccagc aaaagcaacc
 2461 aggaagttct ggagttgtc accagtggag gccggatgga cccacccaag aactgcccc
 20 2521 ggccctgtata cc当地gataatg actcagtgct ggcaacatca gc当地aaagac aggccccaaact
 2581 tt当地ccatcat ttggaggagg attgaataact gcacccagga cccggatgta atcaacacccg
 2641 ct当地gcccgt agaatatggt ccacttgg aagggaaaga gaaagtgc当地 gtgaggccca
 2701 aggacccctga gggggttcct cctctctgg tctctcaaca ggccaaacgg gaggaggagc
 2761 gc当地cccagc tgcccccacca cctctgc当地 ccacccctcc tggcaaggct gcaaagaaac
 2821 ccacagctgc agaggctct gttcgagttcc ctagagggcc ggccgtggaa gggggacacg
 2881 tgaatatggc attctctcag tccaaaccctc ct当地ggagtt gcacagggtc cacggatcca
 2941 gaaacaagcc caccagctg tggaaacccaa cgtacggctc ct当地ttaca gagaacccca
 3001 cccaaaaagaa taatccata gcaaagaagg agccacacga gaggggtaac ct当地ggctgg
 3061 aggaaagctg tactgtccca cctaacgtt cactgggag acttccgggg gc当地actgccc
 3121 tc当地tagagcc ctcttc当地ctg actgccaata tgaaggaggt acctctgttcc aggctacg
 3181 acttcccttg tggaaatgtc aattacggct accagcaaca gggcttgc当地 tt当地agccg
 3241 ctactgcccc tggagctgg cattacggg ataccattct gaaaagcaag aatagcatga
 3301 accagcctgg gccctgagct cggtc当地aca ct当地ttctc ttc当地ttggaa tccctaaagac
 3361 cgtgg

Последовательность белка EML4-ALK Варианта 6 (BAH57335.1; GI:227452649)

1 mdgfagslhd sisaaastsdv qdrlsalesr vqqgedeitv lkaaladvlr rlaisedhv
 35 61 svkksvsskg qpspravipm scitngsgan rkpshtsavs iagketlssa aksgtekke
 121 kpqqgrekke eshsndqspq iraspqspq s当地qlqihrq pesknatptk sikrpspaek
 181 shnswensdd srnklskips tpklipkvtk tadkhkdvi ngegeyikmf mrgripitmf
 241 psdvnyddi rtelppelk lewaygyrk dcranvylp tgeivyfias vvlfnyeer
 301 tqrhylgtd cvkclaihpd kiriatiqia gvdkdrplq phrvvwdsvt lstlqiiglg
 361 tfervgvcld fskadsgvhl cviddsnehm ltvwdwqrka kgaeiktne vvlavefhp
 421 dantiitcgk shiffwtwsq nsltrkqgqif gkyekpkfvq claflngdv ltgdsggvml
 481 iwskttvept pgkgpkgsgl csasrarlpv hvaadhppav yrrkhqelqa mqmelqspey
 541 klsklrtsti mtdynpnycf agktssisdl kevprknitl irglghgafg evyegqvsgm
 601 pndpsplqva vktlpvcse qdeldflmea liiskfnhqn ivrcigvslq slprfill
 661 maggdlksfl retrprpsqp sslamldll vardiacgcq yleehfihr diaarncllt
 721 cpgrgprvaki gd当地mardiyy rasyyrkggc amlpvkwmp eafmegifts ktdtwsfgv
 781 lweifslgym pypsksnqev lefvtsggrm dppknpgpv yrimtqcwqh qpedrpnf
 45 841 ilerieyctq dpdvintalp ieygplveeee ekvpvrpkdp egvppllvsq qakreeersp
 901 aappplptts sgkaakkpta aevsvrvprg paveghhvnm afsqsnppe lhrvhgsrnk
 961 ptslnptyg swftekptkk nnpiakkph ergnlglegs ct当地ppnvatg rlpgasllle
 1021 pssltanmke vplfrlrhfp cgnvnygyqq qglpleaata pgaghyedti lksknsmnq
 1081 gp

| <u>Последовательность нуклеиновой кислоты EML4-ALK Варианта</u> |
|--|
| <u>7 (AB462412.1; GI:227452650)</u> |
| 1 tactctgtcg gtccgctgaa tgaagtgc(cc) gcccctctaa gcccgagcc cggcgctttc 61 ccccaagat ggacggtttc gcggcagtc tcgatgatag tatttctgtc gcaagtactt 121 ctgatgttca agatgcctg tcagctctg agtacacgat tcagcaacaa gaagatgaaa 181 tcaactgtgct aaaggcggct ttggctgtg ttttggggcg tcttgcaatc tctgaagatc 241 atgtggcctc agtaaaaaaaaa tcagtcataa gtaaaggcca accaagccct cgagcagtt 301 ttccccatgtc ctgtataacc aatggaaatg gtgcaaacag aaaaccaagt cataccagt 361 ctgtctcaat tgcaaaaaaa gaaactctt catctgctgc taaaagtgg acagaaaaaa 421 agaaaaaaa accacaaggag aagaaaaaaa atctcatttct aatgatcaaa 481 gtccacaaat tcgagcatca ctttctccccc agccctctc acaacctctc caaatacaca 541 gacaaactcc agaaagcaag aatgctactc ccaccaaaag cataaaacga ccacaccagg 601 ctgaaaaagtcc acataatttct tggggaaaattt cagatgatag ccgtaaaaaa ttgtcgaaaa 661 taccttcaac acccaatta atacaaaaaa ttacaaaaac tgcagacaag cataaaagatg 721 tcatcatcaa ccaagaaggag gaatataat aatgtttat ggcgcgtcgg ccaattacca 781 tggcatttcc ttccgatgtt gacaactatg atgacatcag aacggaaactg cttctgaga 841 agctcaaact ggagtggca tatggttatc gaggaaaggag ctgttagagct aatgtttacc 901 ttctccgac cggggaaaataa gtttatttca ttgcatcgt agtagtacta tttattatg 961 aggagagaac tcagcgacac tacctggcc atacagactg tggaaatgc cttgtatac 1021 atcctgacaa aattaggatt gcaactggac agatagctgg cgtggataaa gatggaaaggc 1081 ctctacaacc ccacgtcaga gtgtgggatt ctgttactt atccacactg cagattattt 1141 gacttggcac ttttggcgat ggagtaggat gcctggattt ttcaaaagca gattcagggt 1201 ttcatttatg tggatttgc gactccaatg agcatatgct tactgtatgg gactggcaga 1261 ggaaagcaaa aggaggagaa ataaagacaa caaatgaatg tggggggct gtggagttc 1321 acccaacaga tgcaaaatacc ataattacat gcggtaaatc tcatattttc ttctggaccc 1381 ggagcggcaa ttcaactaaca agaaaaacagg gaatttttgg gaaatataat aagccaaaat 1441 ttgtgcagtg tttagcatc ttggggatg gagatgttct tactggagac tcaggtggag 1501 tcatgcttat atggagcaaa actactgttag agcccacacc tggggaaaggag cctaaagggt 1561 tataatcaaat cagcaaaacaa atcaaagctc atgatggcag tggttcaca ctttgtcaga 1621 tgagaaatgg gatgttatta actggaggag ggaaagacag aaaaataatt ctgtgggatc 1681 atgatctgaa tcctgaaaaga gaaatagagc accaggagct gcaagccatg cagatggagc 1741 tgcagagccc tgagtacaag ctgagcaagc tccgcaccc gaccatcatg accgactaca 1801 accccaacta ctgcttgct ggcaagaccc cctccatcag tgacctgaag gaggtggccgc 1861 ggaaaaacat caccctcatt cggggctcgg gccatggagc ctttggggag gtgtatgaag 1921 gccagggttc cggaatgccc aacgacccaa gccccctgca agtggctgt aagacgctgc 1981 ctgaagtgtg ctctgaacag gacgaactgg atttctcat ggaagccctg atcatcagca 2041 aattcaacca ccagaacatt ttgcgtgca ttggggtagg cctgcaatcc ctggcccggt 2101 tcatcctgct ggagctcatg gggggggggg acctcaagtc cttcctccga gagacccgccc 2161 ctgcggcggag ccagccctcc tccctggca tgctggaccc tctgcacgtg gtcgggaca 2221 ttgcctgtgg ctgtcagttt ttggggggaaa accacttcat ccaccggagc attgtgc 2281 gaaactgcctt cttgacccgt ccaggccctg gaagagtggc caagatttgg gacttcggga 2341 tggcccgaga catctacagg gcgagctact ataaaaagggg aggctgtgcc atgtgc 2401 ttaagtggtt gccccccaggg gccttcatgg aaggaatatt cacttctaaa acagacacat 2461 ggtcctttgg agtgcgtcta ttggggatct ttctcttgg atatatggca taccggc 2521 aaagcaacca ggaagttctg gagtttgc ccaaggggccg ccggatggac ccacccaaaga 2581 actgcctgg gcctgtatac cggataatga ctgcgtgtc gcaacatcag cctgaagaca 2641 gcccccaactt tgccatcatt ttggggggggg ttgaataactg cacccaggac ccggatgtaa 2701 tcaacacccgc ttgcgtataa gaatatggc cactgtggc agagggaaagg aaagtgc 2761 tgaggcccaaa ggaccctgag ggggttcctc ctctcctgtt ctctcaacag gcaaaacggg 2821 agggggagcg cagcccgat gccccccac ccgtcctac cacccctctt ggcaaggctg 2881 caaagaaacc cacagctgca gaggtctctg ttgcgttccc tagaggggccg gccgtggaaag 2941 ggggacacgt gaatatggc ttctctcgtt ccaaccctcc ttggggatgg cacaagggtcc 3001 acggatcccg aaacaagccc accagttgtt ggaacccaaac gtacggctcc tggtttacag 3061 agaaaaacccac caaaaagaat aatcctatag caaagaaggag gcccacacgac aggggttacc 3121 tggggctggc gggaaatgtt actgtccac ctaacgttgc aactgggaga cttccgggg 3181 cctcaactgct ctttgcgtgaa ctgcataat gaaggaggta cctctgttca 3241 ggctacgtca cttccctgtt gggaaatgtca attacggctt ccagcaacag ggctggccct 3301 tagaagccgc tactggccctt ggagctggc attacggagga taccattctg aaaagcaaga 3361 atagcatgaa ccagccctgg ccctgagctc ggtgcacac tcacttctt tccttggat 3421 ccctaagacc ttggc |

| <u>Последовательность белка EML4-ALK Варианта 7 (BAH57336.1; GI:227452651)</u> |
|--|
|--|

1 mdgfagsldd sisaastsdv qdrlsalesr vqqqedeitv lkaaladvlr rlaisedhva
 61 svkksvsskg qpspravipm scitngsgan rkpshtsavs iagketlssa aksgtekke
 121 kpqqgrekke eshsndqspq iraspqpqps sqplqihrqt pesknatptk sikrpspaek
 181 shnswensdd srnklskips tpklipkvtk tadkhkdvi iqegeyikmf mrgrpitmfi
 241 psdvdnyddi rtelppeklk lewaygyrgk dcranvylp tgeivyfias vvlfnyeer
 5 301 tqrhylgtd cvkclaihpd kiriatgqia gvdkggrplq phrvwdsvt lslqiiglg
 361 tfergvgclz fskadsgvh1 cviddsnehm ltvwdwqrka kgaeikttne vvlavefhpt
 421 dantiitcgk shiffwtwsg nsltrkqgqif gkyekpkfvq claflngdv ltgdsggvm
 481 iwskttvept pgkgpkgyq iskqikahdg svftlcqmrmn gmlltggkd rkiilwdhdl
 541 npereiehqe lgamqmelqs peyklsklrt stimtdynpn ycfagktssi sdlkevprkn
 601 itlirglghg afgevyegqv sgmpndpspl qvavktlperv cseqdelf1 mealiiskfn
 661 hqnivrcigv slqlsprfil lelmaggdlk sflretrprp sqpsslaml1 lhvardiac
 10 721 gcqyleenhf ihrdiaarnc lltcpgrgprv akidfgmar diyrasyyrk ggcamlpvkw
 781 mppeafmegi ftsktdtwsf gvllweifsl gympypsksn qevlefvtsg grmdppkncp
 841 gpvyrimtqc wqhqpdrpn faileriey ctqdpdvint alpieygplv eeeekvpvrp
 901 kdpegvppl1 vsqqakreee rspaappplp ttssgkaakk ptaaevsvrv prgpaveggh
 961 vnmafsqsnp pselhkhvhs rnkptslwnp tygswftekp tkknnpiaakk ephdrgnlgl
 1021 egsctvppnv atgrlpgasl llepssitan mkevplfrlr hfpcgnvnyg yqqqglplea
 15 1081 atapgaghye dtlksknsm nqpgp

**Последовательность нуклеиновой кислоты KIF5B-ALK (AB462413.1;
GI:227452652)**

1 tgcgagaaaag atggcggacc tggccgagtg caacatcaa gtgatgtgtc gcttcagacc
 61 tctcaacgag tctgaagtga accgcggcga caagtacatc gccaagtttc agggagaaga
 121 cacggcgtg atcgcgtcca agccttatgc atttgatcgg gtgttccagt caagcacatc
 181 tcaagagcaa gtgtataatg actgtgcaaa gaagattgtt aaagatgtac ttgaaggata
 241 taatggaca atatttgcattt atggacaaac atcctctggg aagacacaca caatggaggg
 301 taaacttcat gatccagaag gcatggaaat tattccaaga atagtgcag atatttttaa
 361 ttatatttac tccatggatg aaaatttggattttcatatt aaggtttcat attttgaaat
 421 atatttggat aagataaggg acctgttaga tgtttcaaag accaacctt cagttcatga
 481 agacaaaaac cgagttccct atgtaaaggg gtgcacagag cgtttgtat gtgtccaga
 541 tgaagttatg gataccatag atgaaggaaa atccaaacaga catgttagcag ttacaaatat
 601 gaatgaacat agctcttagga gtcacagtat atttcttatt aatgtcaaac aagagaacac
 661 acaaacggaa caaaagctga gtggaaaact ttatctgggtt gattttagctg gtatgtaaaa
 721 gtttagtaaa actggagctg aaggtgctgt gctggatgaa gctaaaaaca tcaacaagtc
 781 actttctgct cttggaaatg ttatttctgc tttggctgag ggttagtacat atgtccata
 841 tcgagatagt aaaatgacaa gaatcctca agattcatta ggtggcaact gttagaaccac
 901 tattgtatt tgctgctctc catcatcata caatgagtct gaaacaaaaat ctacactctt
 961 atttggccaa agggccaaaa caattaagaa cacagttgt gtcaatgtgg agttaactgc
 1021 agaacagtgg aaaaagaagt atgaaaaaaga aaaagaaaaa aataagatcc tgccgaacac
 1081 tattcagtgg cttgaaaatg agctcaacag atggcgtaat ggggagacgg tgcctattga
 1141 tgaacagttt gacaaagaga aagccaactt ggaagcttc acagtggata aagatattac
 1201 tcttaccaat gataaaccag caaccgcaat tggagttata gaaaaattta ctgatgctga
 1261 aagaagaaaag tgtgaagaag aaattgctaa attataaaaaa cagttgatg acaaggatga
 1321 agaaaattaac cagcaagtc aactggtaga gaaactgaag acgcaaatgt tggatcagga
 1381 ggagctttg gcatctacca gaaggatca agacaatatg caagctgagc tgaatgcct
 1441 tcaagcagaa aatgatgcct ctaaagaaga agtggaaagaa gttttacagg ccctagaaga
 1501 acttgcgtc aattatgatc agaagtctca ggaagttgaa gacaaaacta aggaatatga
 1561 attgcttagt gatgaattga atcagaaatc ggcaacttta gcgagttatag atgctgagct
 1621 tcagaaactt aaggaaatga ccaaccacca gaaaaaacga gcagctgaga ttagggatc
 1681 tttactaaaa gacctgcag aaataggaat tgctgtggg aataatgatg taaagcagcc
 1741 tgaggaaact ggcatgatag atgaagaggc cacttgtca agactctaca ttagcaaaat
 1801 gaagtcaagaa gtaaaaaacca tggtaaaacg ttgcaagcag ttagaaagca cacaactga
 1861 gagcaacaaa aaaatggaaag aaaatgaaaaa ggagtttagca gcatgtcagc ttcgtatctc
 1921 tcaacatgaa gccaaaatca agtcattgac tgaatacctt caaatgtgg aacaaaagaa
 1981 aagacagttg gaggaatctg tcgatgcct cagtagaaat gtagtccagc ttcgagcaca
 2041 agagaaagtc catgaaatgg aaaaggagca cttaaataag gttcagactg caaatgaagt
 2101 taagcaagct gttgaacagc agatccagag ccatagagaa actcataaaa aacagatcag
 2161 tagttgaga gatgaagtag aagcaaaaagc aaaacttatt actgatctc aagacaaaaa
 2221 ccagaaaatg atgtagagc aggaacgtct aagagtagaa catgagaagt tgaaagccac
 2281 agatcaggaa aagagcagaa aactacatga acttacgggtt atgcaagata gacgagaaca
 2341 agcaagacaa gacttgaagg gtttggaaaga gacagtggca aaagaacttc agacttaca
 2401 caacctgcgc aaactcttgc ttcaggaccc ggctacaaga gttaaaaaaga gtgctgagat

2461 tgattctgat gacaccggag gcagcgctgc tcagaagcaa aaaatctcct ttcttgaaaa
 2521 taatcttcaa cagctcaact aagtgcacaa acagttggta cgtgataatg cagatctccg
 2581 ctgtgaacct cctaagttgg aaaagcgact tcgagctaca gctgagagag tgaaagctt
 2641 ggaatcagca ctgaaaaggaa ctaaagaaaa tgcattcgt gatcgaaac gctatcagca
 2701 agaagtagat cgcataaagg aagcagtcag gtcaaaagaat atggccagaa gagggcattc
 5 2761 tgcacagatt gtgtaccgcc ggaagcacca ggagctgca gccatgcaga tggagctgca
 2821 gagccctgag tacaagctga gcaagctccg cacctcgacc atcatgaccg actacaaccc
 2881 caactactgc tttgctggca agacctcctc catcagtgac ctgaaggagg tgccgcggaa
 2941 aaacatcacc ctcattcggg gtctggcca tggccctt gggaggtgt atgaaggcca
 3001 ggtgtccggg atgccaacg acccaagccc cctgcaagtg gctgtgaaaga cgctgcctga
 3061 agtgtctt gaacaggacg aactggattt cctcatggaa gccctgatca tcagcaaatt
 10 3121 caaccaccag aacattgttc gctgcattgg ggtgagctg caatccctgc cccggttcat
 3181 cctgctggag ctcatggcg ggggagacct caagtccctc ctccgagaga cccgcctcg
 3241 cccgagccag ccctcctccc tggccatgct ggaccttctg cacgtggctc gggacattgc
 3301 ctgtggctgt cagtattgg agggaaaacca cttcatccac cgagacattg ctgcccagaaa
 3361 ctgcctctt acctgtccag gccctggaaag agtggccaag attggagact tcgggatggc
 3421 ccgagacatc tacagggcga gctactatag aaaggaggc tgtgcctatgc tgccagttaa
 3481 gtggatgccc ccagaggcct tcatggaaagg aatattcaact tctaaaacag acacatggc
 15 3541 ctttggagtg ctgctatggg aaatctttc tcttggatat atgcccatacc ccagcaaag
 3601 caaccaggaa gttctggagt ttgtcaccag tggaggccgg atggacccac ccaagaactg
 3661 ccctgggcct gtataccgga taatgactca gtgctggcaa catcagcctg aagacaggcc
 3721 caactttgcc atcattttgg agaggattga atactgcacc caggaccgg atgtaatcaa
 3781 caccgctttg ccgatagaat atggccact tggaaagag gaagagaaag tgcctgtgag
 3841 gcccaaggac cctgaggggg ttcctccct cctggctct caacaggcaa aacgggagga
 3901 ggagcgcagc ccagctgccc caccacctt gcctaccacc tccctctggca aggctgcaa
 3961 gaaacccaca gctgcagagg tctctgttc agtccctaga gggccggccg tggaaagggg
 4021 acacgtgaat atggcattct ctcagtccaa ccctccttc gagttgcaca aggtccacgg
 4081 atccagaaac aagcccacca gcttgtgaa cccaaacgtac ggctcctgggt ttacagagaa
 4141 acccaccaaa aagaataatc ctatagcaa gaaggagcca cacgacaggg gtaacctgg
 4201 gctggagggg agctgtactg tcccacctaa cgttgcact gggagacttc cggggggcctc
 4261 actgctccta gagccctctt cgctgactgc caatatgaag gaggtaccc tggcctaggt
 25 4321 acgtcaactt ccttgggaa atgtcaatta cggctaccag caacaggcgt tgcccttaga
 4381 agccgctact gcccctggag ctggtcatta cgaggatacc attctgaaaa gcaagaatag
 4441 catgaaccag cctggccct gagctcggtc gcacactca

Последовательность белка KIF5B-ALK (BAH57337.1; GI:227452653)

1 madlaecnik vmcfrplne sevnrgdkyi akfqgedtvv iaskpyafdr vfqsstsseq
 30 61 vyndcakkiv kdvlegyngt ifaygqtssg kthtmegklh dpegmgiipr ivqdifnyiy
 121 smdenlefhi kvsyfeiyld kirdlldvsk tnlsvhedkn rvpvykgcte rfvcspdevm
 181 dtidegksnr hvavtnmneh ssrhsifli nvkqentqte qklsgklylv dlagsekvsk
 241 tgaegavlde akninkslsa lgnvisalae gstyypyrdm kmtrilqds ggnrcrttivi
 301 ccspssynes etkstllfgq raktikntvc vnveltaeqw kkkyekekek nkilrntiqw
 361 lenelnrwrn getvpideqf dkekanleaf tvdkditltn dkpataigvi gnftdaerrk
 421 ceeeiaiklyk qlddkdeein qsqlveklk tqmldqeell astrrdqdnm qaelnrlqae
 481 ndaskeevke vlgaleelav nydqksqeve dktkeyells delnqksatl asidaelqkl
 541 kemtnhqkkr aaemmasllk dlaeigiavg nndvkqpegt gmideeftva rlyiskmkse
 601 vktmvkrckq lestqtesnk kmeenekela acqlrisqhe akiksleyl qnveqkkqrq
 661 eesvdalsee lvqlraqekv hemekehlnk vqtanevkqa veqqiqshre thqkqisslr
 721 deveakakli tdlqdqngkm mlegerlrve heklkatdqe ksrklhelte mqdrreqarq
 781 dlkgleetva kelqlhnlr klfvqdlatr vkkxaeidsd dtggsaaqkq kisflennle
 841 qltkvhkqlv rdnadlrcel pklekrlrat aervkalesa lkeakenasr drkryqqevd
 901 rikeavrskn marrghsaqi vyrrkhqelq amqmelspe yklsklrtst imtdynpnyc
 961 fagktssisd lkevprknit lirglghgaf gevyegqvsg mpndpsplqv avktlpevcs
 1021 eqdeldflme aliiskfnhq nivrcigvsl qslprfille 1maggdlnsf lretrprpsq
 1081 psslamlld1 hvardiacgc qyleenhfih rdiaarncl tcpgpgrvak igdfgmardi
 1141 yrasyyrkgg camlpvkwm peafmegift sktdtwsgv llweifslgy mpypsksnqe
 1201 vlefvtsggr mdppkncpgp vyrimtqcwq hqpedrpnfia iilerieyct qdpdvintal
 45 1261 pieygplvee eekvpvrpkd pegvppllvs qqakreeers paappplptt ssgkaakkpt
 1321 aaevsrvrpr gpavegghvn mafsqsnpps elhkhgbsrn kptslwnpty gswftekptk
 1381 knmpiaakkep hdrgnlgleg sctvppnvat grlpgaslll epssltanmk evplfrlrhf
 1441 pcgnvnygyq qqglpleaat apgaghyedt ilksknsmnq pgp

| | | | |
|---|----------------|-------------------------|--------------------|
| <u>Последовательность транслокация)</u> | <u>NPM-ALK</u> | <u>t (2;5) (p23;q35</u> | <u>хромосомная</u> |
|---|----------------|-------------------------|--------------------|

| | | | | |
|---|---|------------------|-------------------------|--------------------|
| 5 | <u>Последовательность транслокация)</u> | <u>TPM3 -ALK</u> | <u>t (1;2) (p25;p23</u> | <u>хромосомная</u> |
|---|---|------------------|-------------------------|--------------------|

Последовательность нуклеиновой кислоты TFGXL-ALK (AF390893.1; GI:20269389)

1 atgaacggac agttggatct aagtgggaag ctaatcatca aagctcaact tggggaggat
 61 attcggcgaa ttccttattca taatgaagat attactttagt atgaatttagt gctaattgtat
 121 caacgagtt tcagaggaaa acttctgagt aatgatgaag taacaataaa gtataaaagat
 181 gaagatggag atcttataaac aatttttgat agttctgacc tttcccttgc aattcagtgc
 241 agtaggatac tgaaactgac attattttgtt aatgccagc caagaccctt tgaatcaagt
 301 caggtgaaat atctccgtcg agaactgata gaacctcgaa ataaagtgaa tcgttatttg
 361 gatagcttgg aaccacctgg agaaccagga cttccacca atattcctga aaatgatact
 421 gtggatggta gggaaaaaaa gtctgcttct gattttctg gaaaacagtc tactcaggtt
 481 atggcagcaa gtatgtctgc ttttgcattt taaaaaaacc aagatgaaat caataaaaat
 541 gttatgtcag cgtttgcattt aacagatgtt caggtttagt ggccacccag tgctcctgca
 601 gaagatcggtt caggaacacc cgacagcatt gcttccttcc cctcagcagc tcacccacca
 661 ggcgttcagc cacagcagcc accatataca ggagtcaga ctcaaggcagg tcagattgaa
 721 gtgtaccggc ggaagcacca ggagctgcaa gccatgcaga tggagctgca gagccctgag
 781 tacaagctga gcaagctccg cacctcgacc atcatgaccg actacaaccc caactactgc
 841 ttgcgtggca agacccctc catcagtgtac ctgaaggagg tgccgcggaa aaacatcacc
 901 ctcattcggg gtctggcca tggcgccctt ggggagggtt atgaaggcca ggtgtccgaa
 961 atgcccacacg acccaagccc cctgcaagtg gctgtgaaga cgctgcctga agtgtgcct
 1021 gaacaggacg aactggattt cctcatggaa gccctgtatca tcagcaattt caaccaccag
 1081 aacattgttc gctgcattgg ggtgagctg caatccctgc cccggttcat cctgctggag
 1141 ctcatggcg ggggagaccc caagtccctc ctccgagaga cccgcctcg cccgagccag
 1201 ccctcctccc tggccatgct ggaccttctg cacgtggctc gggacattgc ctgtggctgt
 1261 cagtatttgg aggaaaaacca cttcatccac cgagacattt cttccagaaaa ctgcctcttgc
 1321 acctgtccag gcccctggaa agtggccaag attggagact tcgggatggc ccgagacatc
 1381 tacagggcga gctactatag aaaggaggcgt tgcgtccatgc tgccagttaa gtggatgccc
 1441 ccagaggcct tcatggagg aatatttact tctaaaacag acacatggc ctttggagtg
 1501 ctgctatggg aaatctttc tcttggatat atgcctatacc ccagcaaaag caaccaggaa
 1561 gttctggagt ttgtcaccag tggaggccgg atggacccac ccaagaactg ccctggccct
 1621 gtataccggta taatgactca gtgcgtggaa catcagcctg aagacagggc caactttgcc
 1681 atcattttgg agaggattga atactgcacc caggacccgg atgtaatcaa caccgccttg
 1741 ccgatagaat atggtccact tgcgtggaa agagagaaat tgcctgtgag gccaaggac
 1801 cctgagggggg ttccctctt cctggctctt caacaggca aacggggagga ggagcgcagc
 1861 ccagctgccc caccacccctt gcctaccacc tcctctggca aggctgcaaa gaaacccaca
 1921 gctgcagagg tctctgttcg agtccctaga gggccggccg tggaaaggggg acacgtgaat
 1981 atggcatttc ctcaatggca ccctccttcg gagttgcaca aggtccacgg atccagaaac
 2041 aagcccccca gcttggaa cccaaacgtac ggctccttggt ttacagagaa accacccaaa
 2101 aagaataatc ctatagcaaa gaaggaggcca cacgacaggg gtaacctggg gctggaggga
 2161 agctgtactg tcccacccaa cggttcaact gggagacttc cggggccctc actgctccata
 2221 gagccctctt cgctgactgc caaatatggaa gaggtacccctc tggcgtggctt acgtcacttc
 2281 cttgtggaa atgtcaattt cggcttccacca caacagggtt tgcccttggaa agccgctact
 2341 gcccctggaa ctggcattt cggatacc attctgaaaa gcaagaatag catgaaccag
 2401 cttggccctt ga

Последовательность белка TFGXL-ALK (AAM17922.1; GI:20269390)*

40 1 mngqlldsgk liikaqlged irripihned itydelvimm qrvfrgklls ndevtikykd
 61 edgdlitifd ssdlsfaiqc srilkltlfv ngqprpless qvkylrreli elrnkvnrll
 121 dsleppgepg pstnipedt vdgreeksas dssgkqstqv maasmsafdp lknqdeinkn
 181 vmsafgltdd qvsgpppsapa edrsgrpdssi assssaahpp gvqppqppyt gaqtqaggie
 241 vyrrkhqelq amqmelspe yklsklrtst imtdynpnyc fagktssisd lkevprknit
 301 lirglghgaf gevyegqvsg mpndpsplqv avktlpevcs eqdeldflme aliiskfnhq
 361 nivrcigvsl qslprfille lmaggdlksf lretrrprpsq psslamlldll hvardiacgc
 421 qyleenhfih rdiaarncll tcpgpgrvak igdfgmardi yrasyyrkgg camlpvkwmmp
 481 peafmegift sktdtwsgv llweifslgy mpypsksnqe vlefvtsggr mdppknpcpgp
 541 vyrimtqcwq hqpedrpnfa iilerieyct qdpdvintal pieygplvee eekvpvrpkd
 601 pegvppllvs qqakreeers paappplptt ssgkaakkpt aaevsrvrpr gpavegghvn

661 mafsqsnpps elhkvhgsrn kptslwnpty gswftekptk knnpiakkep hdrgnlgleg
721 sctvppnvat grlpgaslll epssltnamk evplfrlrhf pcgnvnygyq qqglpleaat
781 apgaghyedt ilksknsmnq pqp

Последовательность нуклеиновой кислоты TFGL-ALK (AF143407.1; GI: 6739534)

1 cctccgcaag ccgtctttct ctagagttgt atatatataga catcctggag tccaccatga
61 acggacagtt ggatctaagt gggaaagctaa tcataaaggc tcaacttggg gaggatattc
121 ggcgaattcc tattcataat gaagatatta cttatgtatga attagtctta atgatgcaac
181 gagtttcag agaaaaacctt ctgagtaatg atgaagtaac aataaagtat aaagatgaag
241 atggagatct tataacaatt tttgatagtt ctgacccccc ctttgcatt cagtgcagta
301 ggatactgaa actgacatta tttgttaatg gccagccaag accccctgaa tcaagtcagg
361 tgaatatact ccgtcgagaa ctgatagaac ttgcgaaataa agtgaatcgt ttattggata
421 gcttggacc accctggagaa ccaggaccc cccaccaatat tcctgaaaat gatactgtgg
481 atggtaggaa agaaaaagtct gcttctgatt cttctggaaa acagtctact caggttatgg
541 cagcaagtat gtctgcctt gatcccttaa aaaaccaaga tgaatataat aaaaatgtta
601 tgtcagcggtt tggcttaaca gatgatcagg ttcatgtta ccggccgaaag caccaggagc
661 tgcaagccat gcagatggag ctgcagagcc ctgagtaaa gctgagcaag ctccgcaccc
721 cgaccatcat gaccgactac aaccccaact actgcttgc tggcaagacc tcctccatca
781 gtgacctgaa ggaggtcccg cggaaaaaaca tcaccctcat tcggggctcg ggcctatggcg
841 ccttggggaa ggtgtatgaa ggccaggtgt ccggaaatgcc caacgaccca agccccctgc
901 aagtggctgt gaagacgctg cctgaagtgt gctctgaaca ggacgaactg gatttcctca
961 tggaaagccct gatcatcagc aaattcaacc accagaacat tggctgcattc attggttgc
1021 gcctgcaatc cctgccccgg ttcatcctgc tggagctcat ggcggggggaa gacctaagt
1081 ccttcctccg agagacccgc cctgccccga gccagccctc ctccctggcc atgctggacc
1141 ttctgcacgt ggctcgccgac attgcctgtg gctgtcagta ttggagggaa aaccacattca
1201 tccaccgaga cattgctgcc agaaaactgccc tcttgcaccc tccaggccct ggaagagtgg
1261 ccaagattgg agacttcggg atggcccgag acatctacag ggcgagctac tatagaaagg
1321 gaggtctgtc catgctgcca gttaaagtggaa tgccccaga ggcccttcatg gaaggaatata
1381 tcacttctaa aacagacaca tggcctttg gagtgcgtc atggaaatc tttctcttg
1441 gataatgcctt ataccccaactc aaaaagcaacc aggaagttct ggagttgtc accagtgag
1501 gcccggatggaa cccacccaaag aactgcccctg ggcctgtata ccggataatg actcagtgct
1561 ggcaacatca gcctgaagac agggcccaact ttgcacccat tttggagggattgaatact
1621 gcaccccgaa cccggatgtt atcaacacccg ctttgcgtat agaataatggg ccacttgtgg
1681 aagaggaaga gaaagtgcct gtgaggccca aggacccctgaa gggggcttccct cctctcctgg
1741 tctctcaaca ggcaaaacgg gaggaggagc gcagcccaact tgccccacca cctctgccta
1801 ccacccctc tggcaaggct gcaaaagaaac ccacagctgc agaggctct gttcgagtcc
1861 ctagagggcc ggccgtgaa gggggacacg tgaatatggc attctctcag tccaaaccctc
1921 cttcgagtt gcacaaggctt cacggatcca gaaacaagcc caccagctt tggaacccaa
1981 cgtacggctc ctggtttaca gagaacccca caaaaaaagaa taatcctata gcaaagaagg
2041 agccacacga caggggttaac ctggggctgg agggaaagctg tactgtccca cctaacgttg
2101 caactggaggg accttccgggg gcctcaactgc tccttagagcc ctcttcgtc actgcoaata
2161 tgaaggaggt acctctgttc aggctacgtc acttcccttggatgtc aattacggct
2221 accagcaaca gggcttggcc tttagaagccg ctactcccc tggagctggcattacgagg
2281 ataccattct gaaaagcaag aatagcatga accagccctgg gcctcgagct cggtcgcaca
2341 ctcacttctc ttcccttggaa tccctaaaggc cgtggaggag agagaggcaa tggctccttc
2401 acaaaccaga gaccacaaatgt cacgtttgt tttgtccaa ccttatttga agtaccacca
2461 aaaaagctgt attttggaaa tgcttttagaa aggtttgag catgggttca tcctatttt
2521 tcgaaagaag aaaatatacat aaaaatgagt gataaataca agggccagat gtgggttgcatt
2581 aagggtttta tgcatgtttt ttgtataactt ctttatgtt cttttaaattt gtgtgtgtc
2641 tgcttcaatg tagtcagaat tagctgcctc tatgtttcat agtgggggtc atagatgttt
2701 ctttgcctt ttagatgttgc catgagccat ttgagggag agggaaacggaaataaaggag
2761 ttatttqtaa tqactaaaa

Последовательность белка TFGL-ALK (AAF27292.1; GI: 6739535) *

1 mngqldlsk liikaqlged irripihned itydelvimm qrvfrgklls ndevtikykd
61 edgdlitifd ssdlsfaiqc srilkltlfv ngqprpless qvkylrlreli elrnkvnrll
121 dsleppgepg pstnipendt vdgreeksas dssgkqstqv maamsmsafdp lknqdeinkn
181 vmsafgltd qvsvyrrkhq elqamqmeli speyklkslr tstimtdynp nycfagktss
241 isdlkevprk nitlirglgh gafgevyegg vsgmpndpsp lqvavktlpe vcseqdelf
301 lmealiiskf nhqnivrcig vslqslprfi llelmaggdl ksflretrpr psqpsslaml
361 dllhvardia cgcqyleenh fihrdiaarn clltcpgr vakigdfgma rdiyrasyrr
421 kggcamlpvk wmppeafmeg iftsktdtw s fgvllweifs lgypypsks ngeylefvts

481 ggrmdppknc pgpvyrimtq cwqhqpeditr nfaiilerie yctqdpdvin talpieygp
541 veeeekvpvr pkdpegvpl lvsqqakree erspaapppl pttssgkaak kptaaevsvr
601 vprgpavegg hvnmafsqsn ppsehlkvhg srnkptslwn ptygswftek ptkknpiak
661 kephdrgnlg legsctvppn vatgrlpgas lllepsslta nmkevplfrl rhfpccgvny
721 gyqqqglple aatapgaghly edtilkskns mnqcpq

5

Последовательность нуклеиновой кислоты TFGS-ALK (AF125093.1; GI: 7229260)

10

15

20

25

30

25

10

Последовательность белка TFGS-ALK (AAF42734.1; GI:7228261) *

1 mngqldsgk liikaqlged irripihned itydelvimm qrvfrgklls ndevtikykd
61 edgdlitifd ssdlsfaiqc srilkltlfv ngqprpless qvkylrreli elrnkvnrll
121 dsleppgepg pstnipenvy rrkhqelgam qmelspeyk lsklrtstim tdynpnycfa
181 gktssisdlk evprknitli rglghafge vyeggvsgmp ndpsplqvav ktlpevcseq
241 deldflmeal iiskfnhqn i vrcigvslqs lprfillelm aggdlksflr etrprpsqps
301 slamldllhv ardiacgcqy leenhfihrd iaarncltc pgpgrvakig dfgmardiyr
361 asyyrkggca mlpvkwmppe afmegiftsk tdtwsfgvll weifslgymp ypsksnqevel
421 efvtsggrmd ppkncpgpv y rimtqcwqh pedrpnfaii lerieyctqd pdvintalpi
481 eygplveeee kvpvrpkdpe gppllvsqq akreeerspa appplpttss qkaakkptaa

541 evsvrvprgp avegghvnma fsqsnpssel hkvhgsrnkp tslwnptygs wftekptkkn
 601 npiakkephd rgnlglegsc tvppnvatgr lpgaslllep ssltanmkev plfrlrhfpc
 661 gnvnygyqqq glpleaatap gaghedytil ksknsmnqpg p

Последовательность ATIC-ALK (inv(2) (p23;q35) хромосомная транслокация) *

5

Последовательность CLTC-ALK (t(2;17) (p23;q23) хромосомная транслокация) *

5

Последовательность нуклеиновой кислоты MSN-ALK (AF295356.1; GI:14625823)

10

1 aactccgctg ccttgccgc caccatgccccc aaaacgatca gtgtgcgtgt gaccaccatg
 61 gatcagagc tggagtttc catccagcccc aacaccaccc ggaagcagct atttgaccag
 121 gtggtaaaaa ctattggctt gaggaaagg ttggctttt gtctgcagta ccaggacact
 181 aaaggttctt ccacctggct gaaactcaat aagaaggtga ctgcccagga tgtgcggaag
 241 gaaaagcccccc tgctcttaa gttccgtgcc aagtctacc ctgaggatgt gtccgaggaa
 301 ttgattcagg acatcaactca gcgcctgttc tttctgcaag tgaaagaggg cattctcaat
 361 gatgatattt actgcccgc tgagaccgt gtgctgtgg cctcgatgc tgtccagtct
 421 aagtatggcg acttcaataa ggaagtgcatt aagtctggct acctggccgg agacaagttg
 481 ctcccgaga gagtccttggaa acagcacaaa ctcaacaagg accagtggga ggagcggatc
 541 caggtgtggc atgaggaaca ccgtggcatg ctcaggagg atgctgtctt ggaatatctg
 601 aagattgctc aagatcttggaa gatgtatggt gtgaactact tcagcatcaa gaacaagaaa
 661 ggctcagagc tggctgggg ggtggatgcc ctgggtctca acatctatga gcagaatgac
 721 agactaactc ccaagatagg cttccctgg agtggaaatca ggaacatctc tttcaatgat
 781 aagaaaatttgc tcatcaagcc cattgacaaa aaagccccgg acttcgtctt ctatgctccc
 841 cggtgcggg ttaacaagcg gatcttggcc ttgtcatgg ggaaccatga actatacatg
 901 cggccgtcgca agcctgatac cattgaggtg cagcagatga aggcacaggc cggggaggag
 961 aagcaccaga agcagatggc gctgtctatg ctggaaaatg agaagaagaa gcgtgaaatg
 1021 gcagagaagg agaaagagaa gattgaacgg gagaaggagg agctgtatgg gaggctgaag
 1081 cagatcgagg aacagactaa gaaggctcag caagaactgg aagaacagac ccgtagggct
 1141 ctggaaacttgc agcaggaacg gaagcgtgcc cagagcggg ctgaaaagct ggccaaggag
 1201 cgtcaagaag ctgaagaggc caaggaggcc ttgtgcagg cctccggg ccaaaaaaag
 1261 actcaggaac agctggctt gggaaatggca gagctgacag ctcgaatctc ccagctggag
 1321 atggcccgac agaagaagga gagtgaggct gtggagtggc agcagaagca ggagctgca
 1381 gccatgcaga tggagctgca gagccctgag tacaagctga gcaagctccg cacctcgacc
 1441 atcatgaccg actacaaccc caactactgc tttgtctggca agacctcctc catcagtgac
 1501 ctgaaggagg tgccgcggaa aaacatcacc ctcattcggg gtctggcca tggcgcctt
 1561 ggggaggtgt atgaaggcca ggtgtccggaa atgccccaaacg acccaag

15

20

25

30

Последовательность белка MSN-ALK (AAK71522.1; GI:14625824) *

35

1 mpktisrvrt tmdaelefai qpnttgkqlf dqvvktiglr ewwffglqyq dtkgfstwlk
 61 lnkkvtaqdv rkespllfkf rakfypedvs eeliqditqr lfflqvkegi lnddiycppe
 121 tavllasyav qskygdfnke vhksgylagd kllpqrvleq hklndqwee riqvwheehr
 181 gmlredavle ylkiaqdlem ygvnyfsikn kkgselwlgv dalglniyeq ndrltpkif
 241 pwseirnisf ndkkfvikpi dkcapdfvfyp aprlrinkri lalcmgnhel ymrrrrkpdts
 301 evqqmkaqar eekhqkmer amlenekkkr emaekekeki erekeelmer lkqieeqtkk
 361 aqqeleeqtr raleleqerk raqseaekla kerqeaeeak eallqasrdq kktqeqlale
 421 maeltarisq lemarqkkes eavewqqkqe lqamqmelqs peyklsklrt stimtdynpn
 481 ycfagktssi sdlkevprkn itlirglghg afgevyegqv sgmpndp

40

Последовательность нуклеиновой кислоты минорного варианта TPM4 -ALK Minor (AF362887.1; GI:14010353)

45

1 cgagaagttg agggagaaag gcggcccccgg gaacaggctg aggctgaggt ggcctccttgc
 61 aaccgttagga tccagctgg tgaagaagag ctggacccgtg ctcaggaggcg tgcggagggt
 121 tctgaactaa aatgtggta cctggaaagaa gaactcaaga atgttactaa caatctgaaa
 181 tctctggagg ctgcattctga aaagtattct gaaaaggagg acaaataatga agaagaaatt
 241 aaacctctgt ctgacaaact gaaagaggct gagaccgtg ctgaatttgc agagagaacg
 301 gttgcaaaac tggaaaagac aattgtatgac ctggagttgt acctccggaa gcaccaagag
 361 ctgcaagcca tgcagatggc gctgcagagc cctgagtaca agctgagcaa gctccgcacc
 421 ctcgac

Последовательность белка миорного варианта TPM4 -ALK
(AAK51964.1; GI:14010354)

1 revegerrar eqaeaevasl nrriqlveee ldraqeraev selkcgdlee elknvtnnlk
61 sleaasekys ekedkyeee kllsdlkeea etraefaert vaklektidd levylrkhqe
121 lqamqmelqs peyklsklrt ld

5

Последовательность нуклеиновой кислоты основного варианта
TPM4 -ALK (AF362886.1; GI:14010351)

1 ctggcagagt cccgttgcgg agagatggat gagcagatttt gactgatggaa ccagaacctg
61 aagtgtctga gtgctgtca agaaaaagtac tctcaaaaag aagataaata tgaggaagaa
121 atcaagattc ttactgataa actcaaggag gcagagaccc gtgctgaatt tgcaagagaga
181 acggttgcaa aactggaaaa gacaatttat gaccttggaaat tgtaccggcg gaagcaccag
241 gagctgcaag ccatgcagat ggagctgcag agccctgagt acaagctgag caagctccgc
301 acctcgac

10

Последовательность белка основного варианта TPM4 -ALK
(AAK51963.1; GI:14010352)

1 laesrcremd eqirlmdqn1 kclsaaeeky sqkedkyeee ikiltdklke aetraefae
61 tvaklektid dlevyrrkhq elqamqmelq speyklsklr tst

15

Последовательность МУН9 -ALK (t (2;22) (p23;q11.2) хромосомная
транслокация) *

20

Последовательность RANBP2 -ALK (t (2;2) (p23;q13) or
inv(2) (p23;q11-13) хромосомная транслокация) *

25

Последовательность AL017 -ALK (t (2;17) (p23;q25) хромосомная
транслокация) *

30

Последовательность CARS -ALK (t (2;11;2) (p23;p15;q31)
хромосомная транслокация) *

- Все гибридные белки за исключением MSN-ALK и МУН-9,
содержат 563 конечные аминокислоты ALK. MSN-ALK и МУН9
содержат 567 и 566 конечных аминокислот, соответственно.

35

Термин «мутации ALK» относится к изменениям последовательности нуклеиновой кислоты и/или белка относительно эталонной последовательности киназы анапластической лимфомы. Однако согласно некоторым вариантам реализации термин «мутации ALK» может относиться к специфическим мутациям киназы анапластической лимфомы, являющимся прогностическими в отношении ответа на лечение ингибиторами ALK (например, PF-02341066 и/или PDD). Например, мутации аминокислоты цистеина в положении 1156 (C1156) и/или аминокислоты лейцина в положении 1196 (L1196) в белке ALK дикого типа (NP_004295) с их заменой на другую аминокислоту согласно настоящему описанию придает устойчивость к ингибиторам ALK. Согласно одному варианту реализации в положении C1156 находится аминокислота тирозин и/или в положении L1196 находится аминокислота метионин. Также специалисты в данной области техники должны понимать, что положения аминокислот, соответствующие мутациям «C1156» и «L1196» в белке ALK дикого типа, будут иметь номера, отличные от номеров в эталонной последовательности (например, гомологи ALK, гибридные белки ALK и др.), что не должно влиять на их прогностическую ценность в отношении ответа на лечение ингибиторами ALK (например, PF-02341066 и/или PDD). Специалист в данной области техники также должен понимать, что существует установленное и четко определенное соответствие между последовательностью аминокислот в

конкретном белке и последовательностью нуклеотидов, которая может кодировать указанный белок, что определяется генетическим кодом (приводится ниже). Аналогично, существует установленное и четко определенное соответствие между последовательностью нуклеотидов в конкретной нукleinовой кислоте и последовательностью аминокислот, кодируемой указанной нукleinовой кислотой, что определяется генетическим кодом.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

| | | |
|----|--------------------------------|------------------------------|
| | Аланин(Ala, A) | GCA, GCC, GCG, GCT |
| 10 | Аргинин(Arg, R) | AGA, ACG, CGA, CGC, CGG, CGT |
| | Аспарагин (Asn, N) | AAC, AAT |
| | Аспарагиновая кислота(Asp, D) | GAC, GAT |
| | Цистеин(Cys, C) | TGC, TGT |
| | Глутаминовая кислота(Glu, E) | GAA, GAG |
| | Глутамин(Gin, Q) | CAA, CAG |
| 15 | Глицин(Gly, G) | GGA, GGC, GGG, GGT |
| | Гистидин(His, H) | CAC, CAT |
| | Изолейцин(Ile, I) | ATA, ATC, ATT |
| | Лейцин(Leu, L) | CTA, CTC, CTG, CTT, TTA, TTG |
| | Лизин(Lys, K) | AAA, AAG |
| | Метионин(Met, M) | ATG |
| 20 | Фенилаланин(Phe, F) | TTC, TTT |
| | Пролин(Pro, P) | CCA, CCC, CCG, CCT |
| | Серин(Ser, S) | AGC, AGT, TCA, TCC, TCG, TCT |
| | Треонин (Thr, T) | ACA, ACC, ACG, ACT |
| | Триптофан (Trp, W) | TGG |
| | Тирозин (Тyg, Y) | TAC, TAT |
| | Валин (Val, V) | GTA, GTC, GTG, GTT |
| 25 | Сигнал терминации (стоп-кодон) | TAAT, TAG, TGA |

Важным и хорошо известным свойством генетического кода является его избыточность, что значит, что для большинства аминокислот, применяемых при построении белков, может применяться более одного триплета (например, как проиллюстрировано выше). Следовательно, несколько разных последовательностей нуклеотидов может кодировать конкретную последовательность аминокислот. Такие последовательности нуклеотидов считаются функционально эквивалентными, поскольку они приводят к образованию одной и той же последовательности аминокислот во всех организмах (хотя определенные организмы могут транслировать некоторые последовательности более эффективно, чем другие). Кроме того, иногда в конкретной последовательности нуклеотидов может находиться метилированный вариант пурина или пиримидина. Такое метилирование не влияет на взаимосвязь кодирования между кодоном из трех нуклеотидов и соответствующей аминокислотой. Кроме того, специалист в данной области техники также должен понимать на основании соответствующей таблицы кодонов, как мутировать нуклеотиды в специфическом кодоне, чтобы специфически изменить кодирующую аминокислоту. Например, кодон для Cys-1156 - «TGC», а кодон для Туг может быть «ТАТ» или «ТАС». Таким образом, замена одного нуклеотида с G на A во 2-ом положении указанного кодона приведет к кодированию тирозина вместо цистеина. Специалист в данной области техники может провести аналогичные манипуляции и разработать другие мутации.

45 Термин «связывающее соединение» должен относиться к связывающей композиции, такой как малая молекула, антитело, пептид, пептидный или непептидный лиганд, белок, олигонуклеотид, аналог олигонуклеотида, такой как нукleinовая кислота пептид, лектин или любая другая молекула, которая способна специфически связываться с

целевым белком или молекулой, или образовывать стабильный комплекс с анализируемым веществом, такой как комплекс с белками.

Термин «связывающая частица» относится к любой молекуле, к которой можно напрямую или не напрямую присоединить молекулярные метки, которые способны 5 специфически связываться с анализируемым веществом. Связывающие частицы включают, без ограничений, антитела, связывающие антитела композиции, пептиды, белки, нуклеиновые кислоты и органические молекулы, обладающие молекулярной массой приблизительно до 1000 Даутон и содержащие атомы, выбранной из группы, состоящей из водорода, углерода, кислорода, азота, серы и фосфора.

10 Термин «биомаркер» или «маркер» означает ген, мРНК или белок, который может подвергаться изменению, причем указанное изменение ассоциировано с раком. Указанное изменение может касаться количества, структуры и/или активности в ткани или клетках раковой опухоли в сравнении с количеством, структурой и/или активностью 15 в нормальной или здоровой ткани или клетках (например, в контроле), и ассоциировано с заболеванием, таким как рак, например, маркер согласно настоящему изобретению, который ассоциирован с раком или является прогностическим фактором в отношении чувствительности к противораковым средствам, может содержать измененную последовательность нуклеотидов, хромосомную транслокацию, внутрихромосомную инверсию, измененное число копий, уровень экспрессии, уровень белка, активность 20 белка или статус метилирования, в ткани или клетках раковой опухоли по сравнению с нормальной, здоровой тканью или клетками. Кроме того, термин «маркер» включает молекулу, структура которой изменена, например, мутирована (содержит мутации), например, отличается от последовательности дикого типа на уровне нуклеотидов или 25 аминокислот, например, вследствие замены, делеции или вставки, когда присутствует в ткани или клетках, ассоциированных с заболеванием, таким как рак.

Термин «рак» или «опухоль» относится к наличию клеток, обладающих свойствами, типичными для клеток, вызывающих рак, такими как неконтролируемая пролиферация, бессмертность, потенциал метастазирования, высокая скорость роста и пролиферации и некоторые характерные морфологические особенности. Раковые клетки часто 30 существуют в форме опухоли, но такие клетки могут существовать в организме животного и по отдельности, или могут быть не образующие опухоли раковые клетки, такие как клетки лейкемии. Применяемый в настоящей заявке термин «рак» включает как предраковые, так и раковые состояния. Рак включает в себя рак В-клеток, например, множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, болезни тяжелых цепей, 35 например, болезнь альфа-цепей, болезнь гамма-цепей, болезнь мю-цепей, доброкачественную моноклональную гаммапатию, амилоидоз иммunoцитов, меланомы, рак молочной железы, рак легких (такой как немелкоклеточная карцинома легких или НМКРЛ), рак бронхов, рак прямой и ободочной кишки, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак яичников, рак мочевого пузыря, рак 40 мозга или центральной нервной системы, рак периферической нервной системы, рак пищевода, рак шейки матки, рак матки или эндометрия, рак ротовой полости или глотки, рак печени, рак почек, рак яичек, рак желчных протоков, рак тонкой кишки или червеобразного отростка, рак слюнных желез, рак щитовидной железы, рак надпочечников, остеосаркому, хондросаркому, рак органов кроветворения, 45 аденокарциномы, воспалительные опухоли из фибробластов, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), рак ободочной кишки, множественную миелому (ММ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные расстройства (МПР), острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ),

хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), истинную полицитемию, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому (НХЛ), саркому мягких тканей, фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, остеолитическая саркому, хордому, ангиосаркому, эндотелиосаркому, лимфангиосаркому,

- 5 лимфангиоэндотелиосаркому, синовиому, мезотелиому, саркому Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, плоскоклеточный рак, базальноклеточную карциному, аденокарциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному, цистаденокарциному, медуллярный рак, бронхогенный рак, гипернефрому, гепатому, карциному желчного протока, хориокарциному, семиному,
- 10 эмбриональный рак, нефрому, карциному мочевого пузыря, эпителиальную карциному, глиому, астроцитому, гранулобластому, краинифарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластому, невриному слухового нерва, олигодендроглиому, менингиому, нейробластому, ретинобластому, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, печеночно-клеточную карциному, рак щитовидной железы,
- 15 рак желудка, рак головы и шеи, разновидности мелкоклеточного рака, идиопатическую тромбоцитопению, агногенную миелоидную метаплазию, синдром гиперэозинофилии, системный мастоцитоз, системную гиперэозинофилию, хронический эозинофильный лейкоз, разновидности нейроэндокринного рака, карциноиды и подобные, но не ограничиваясь ими.

- 20 Термин «химиотерапевтический препарат» относится к химическому веществу, такому как цитотоксический или цитостатический препарат, который применяют для лечения патологического состояния, например, рака.

Термин «комплémentарный» относится к широкой концепции комплементарности последовательностей между областями двух цепей нуклеиновых кислот или между областями одной и той же цепи нуклеиновой кислоты. Известно, что остаток аденина первой области нуклеиновой кислоты может образовывать специфические водородные связи («спаривание оснований») с остатком второй области нуклеиновой кислоты, который антипараллелен первой области, если указанный остаток - это тимин или урацил. Аналогично, известно, что остаток цитозина первой области нуклеиновой кислоты может образовать пару с остатком второй области нуклеиновой кислоты, который антипараллелен первой области, если указанный остаток - это гуанин. Первая область нуклеиновой кислоты комплементарна второй области той же или другой нуклеиновой кислоты, если при антипараллельном совмещении двух указанных областей по меньшей мере один остаток нуклеотида первой области может образовать пару с остатком второй области. Согласно некоторым вариантам реализации указанная первая область содержит первую часть, а вторая часть содержит вторую часть, причем при антипараллельном совмещении двух указанных областей по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 90% или по меньшей мере приблизительно 95% остатков нуклеотидов первой части могут образовать пару с остатками нуклеотидов во второй части. Согласно другим вариантам реализации все остатки нуклеотидов первой части могут образовать пару с остатками нуклеотидов во второй части.

- 45 Термин «число копий гена» или «число копий маркера» относится к числу последовательностей ДНК в клетке, кодирующих продукт определенного гена. Обычно для конкретного гена у млекопитающего присутствует две копии каждого гена. Однако число копий можно увеличить путем амплификации или дупликации генов или же уменьшить посредством делеции.

Маркер «иммобилизован» на субстрате, если он ковалентно или нековалентно связан

с субстратом, так что указанный субстрат можно смыть жидкостью (например, стандартным физиологическим раствором с цитратом, pH 7,4) без диссоциации существенного количества маркера с указанного субстрата.

В настоящей заявке термин «отношение рисков» относится к статистическому

- 5 способу, применяемому для генерирования оценки относительного риска. «Отношение рисков» - это отношение прогнозируемого риска для одной группы и для другой группы. Например, популяции пациентов, получающие ингибитор ALK и не получающие ингибитора ALK, можно оценивать, чтобы определить, эффективен ли ингибитор ALK в увеличении времени до системного рецидива заболевания, в частности в зависимости
- 10 от статуса мутаций ALK. Например, лечение субъектов, обладающих мутациями ALK в ткани раковой опухоли, описываемыми в настоящей заявке, приводит к повышению терапевтической пользы от ингибиторов ALK по сравнению с субъектами, не обладающими мутациями ALK в ткани раковой опухоли.

В настоящей заявке термин «препарат, ингибирующий ALK» или «ингибитор ALK»

- 15 относится к соединению, которое может подавлять биологическую активность ALK. Типы биологической активности также могут включать ответ пациента, как определено в настоящей заявке. Примеры препаратов, ингибирующих ALK, включают PF-02341066, PDD, 2-метил-11-(2-метилпропил)-4-оксо-4,5,6,11,12,13-гексагидро-2Н-индазоло[5,4-а] пирроло[3,4-с]карбазол-8-ил [4-(диметиламино) бензил]карбамат, (1S,2S,3R,4R)-3-({5-
- 20 хпор-2-[(1-этил-2,3,4,5-тетрагидро-6-метокси-2-оксо-1Н-1-бензазепин-7-л)амино]-4-пиридинил}амино)бидикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксамид и NVP-TAE684, но не ограничиваясь ими (например см. PNAS 104:270-275, 2007; Choi, Y.L. et al. (2008) Cancer Res. 68:4971-2976; и Biochemistry 48:3600-3609, 2009, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки на их полную версию).

- 25 Применяемые в настоящей заявке взаимозаменяемые термины «гомология» или «идентичность» относятся к сходству между двумя последовательностями полинуклеотидов или между двумя последовательностями полипептидов, причем идентичность относится к более строгому сравнению. Фразы «процент идентичности или гомологии» и «% идентичности или гомологии» относятся к проценту сходства
- 30 последовательностей, обнаруживаемого при сравнении двух или более последовательностей полинуклеотидов или двух или более последовательностей полипептидов. Термин «сходство последовательностей» относится к проценту сходства в последовательности пар оснований (определенного любым подходящим способом) между двумя или более последовательностями полинуклеотидов. Две или более
- 35 последовательности могут быть где-либо сходны на 0-100%, или на целые значения, лежащие между ними. Идентичность или сходство можно определять путем сравнения положения в каждой последовательности, которое можно выравнивать в целях сравнения. Если какое-либо положение в сравниваемой последовательности занято тем же нуклеотидным основанием или аминокислотой, то по данному положению
- 40 указанные молекулы идентичны. Степень сходства или идентичности между последовательностями полинуклеотидов является функцией от числа идентичных или соответствующих нуклеотидов в положениях, общих для указанных последовательностей нуклеотидов. Степень идентичности последовательностей полипептидов является функцией от числа идентичных аминокислот в положениях, общих для указанных
- 45 последовательностей полипептидов. Степень гомологии или сходства последовательностей полипептидов является функцией от числа аминокислот в положениях, общих для указанных последовательностей полипептидов. Применяемый в настоящей заявке термин «существенная гомология» относится к гомологии по

меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или более.

Рак «подавляется», если по меньшей мере один симптом рака облегчается,

5 прекращается, замедляется или предотвращается. Применяемый в настоящей заявке термин «подавление» рака также относится к сокращению, замедлению, отсрочиванию или предотвращению рецидива или метастазирования указанного рака.

«Нуклеиновая кислота - маркер» или «нуклеиновая кислота - биомаркер» - это нуклеиновая кислота (например, ДНК, мРНК, кДНК), кодируемая маркером согласно 10 настоящему изобретению или соответствующая маркеру согласно настоящему изобретению. Например, такие молекулы нуклеиновых кислот-маркеров включают ДНК (например, геномную ДНК и кДНК), содержащую полную последовательность или часть последовательности любой нуклеиновой кислоты, указанной в Таблице 1, или комплементарную цепь, или гибридизующийся фрагмент такой последовательности. 15 Указанная нуклеиновая кислота - маркер также включает РНК, содержащую полную последовательность или часть последовательности любой нуклеиновой кислоты, указанной в Таблице 1, или комплементарную цепь, или гибридизующийся фрагмент такой последовательности, причем все остатки тимицина замещены остатками урицина. «Белок - маркер» это белок, кодируемый маркером согласно настоящему изобретению 20 или соответствующий маркеру согласно настоящему изобретению. Белок-маркер включает полную последовательность или часть последовательности белка, кодируемого или соответствующего последовательностям, указанным в Таблице 1, или его фрагмента. Термины «белок» и «полипептид» в настоящей заявке взаимозаменямы.

«Нормальное» число копий маркера или «нормальный» уровень экспрессии маркера 25 - это уровень экспрессии, количество копий маркера в биологической пробе, например, пробе, содержащей мокроту, бронхоальвеолярный смыв, плевральный выпот, ткань, цельную кровь, сыворотку, плазму, соскоб со слизистой оболочки щеки, слону, спинномозговую жидкость, мочу, кал и костный мозг из организма субъекта, например, человека, не страдающего раковым заболеванием.

30 Термин «гиперэкспрессия» или «существенно повышенные уровни экспрессии, количество копий и/или активности» муттированных генов ALK и/или продуктов гена (например, маркеров, описанных в Таблице 1) относится к уровню экспрессии, числу копий и/или активности в тестируемой пробе, которые превышают стандартную ошибку анализа, применяемого для оценки экспрессии или числа копий, и могут по меньшей 35 мере в два, по меньшей мере в три, по меньшей мере в четыре, по меньшей мере в пять или по меньшей мере в десять или более рак превышать уровень экспрессии или число копий муттированных генов ALK и/или продуктов гена (например, маркеров, описанных в Таблице 1) в контрольной пробе (например в пробе из организма здорового субъекта, не страдающего раковым заболеванием), или средний уровень экспрессии или число 40 копий муттированных генов ALK и/или продуктов гена (например, маркеров, описанных в Таблице 1) для нескольких контрольных проб.

45 Термин «зонд» относится к любой молекуле, которая способна селективно связываться со специально предназначенной молекулой-мишенью, например, с маркером согласно настоящему изобретению. Зонды либо может синтезировать специалист в данной области техники, либо их можно получить из соответствующих биологических препаратов. В целях определения молекулы-мишени можно разрабатывать специальные зонды с меткой, как описано в настоящей заявке. Примеры молекул, которые можно применять в качестве зондов, включают РНК, ДНК, белки, антитела и органические

мономеры, но не ограничиваются ими.

Аббревиатура «RECIST» расшифровывается как «Критерии Оценки Ответа при Солидных Опухолях» и означает опубликованный свод правил определения, когда состояние пациента с раком улучшилось (пациент «отвечает на лечение»), осталось

5 неизменным («стабилен») или ухудшилось («прогрессирование») в ходе лечения.

Определение ответа на лечение согласно критериям RECIST было опубликовано, например, at Journal of the National Cancer Institute, Vol.92, No.3, Feb. 2, 2000, и критерии RECIST могут включать другие похожие опубликованные определения и установленные правила. Специалист в данной области техники должен понимать определения,

10 установленные в критериях RECIST и применяемые в настоящей заявке, такие как «PR (частичная ремиссия)», «CR (полная ремиссия)», «SD (стабильное заболевание)» и «PD (прогрессирование заболевания)».

«Чувствительность», «отвечать» на лечение и другие формы данного слова, применяемые в настоящей заявке, относятся к реакции субъекта на лечение

15 ингибиторами ALK. В качестве примера, субъект отвечает на лечение ингибиторами ALK, если рост опухоли замедляется приблизительно на 10%, приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50%, приблизительно на 60%, приблизительно на 70%, приблизительно на 80%,

приблизительно на 90% или более. Согласно другому примеру субъект отвечает на

20 лечение ингибиторами ALK, если опухоль у субъекта сокращается приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50% или более, что определяют по соответствующему показателю, например, по массе или по размеру. Согласно другому примеру субъект отвечает на лечение ингибиторами ALK, если продолжительность

25 жизни указанного субъекта увеличивается приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 20%, приблизительно на 30%, приблизительно на 40%, приблизительно на 50% или более по сравнению с продолжительностью жизни, прогнозируемой в отсутствие лечения. Согласно еще одному примеру субъект отвечает на лечение ингибиторами ALK, если у указанного субъекта увеличивается выживаемость

30 без признаков заболевания, общая выживаемость или увеличивается время до прогрессирования. Для определения, отвечает ли субъект на лечение, можно применять несколько способов, включая критерии RECIST, как было определено выше.

Термины «проба», «проба ткани», «проба пациента», «проба клеток или ткани пациента» или «образец» относятся к совокупности аналогичных клеток, полученных

35 из ткани субъекта или пациента. Источником пробы ткани может быть паренхима из свежего, замороженного и/или законсервированного органа, проба ткани, биопсия или аспират; кровь или любые компоненты крови; жидкие среды организма, такие как спинномозговая жидкость, околоплодная жидкость, перитонеальная жидкость или интерстициальная жидкость; или клетки, отобранные на любой стадии беременности

40 или развития субъекта. Указанная проба ткани может содержать соединения, которые в природе не примешиваются к ткани, такие как консерванты, антикоагулянты, буферы, фиксаторы, питательные вещества, антибиотики или подобные.

Количество маркера, например, экспрессия или число копий мутированных генов ALK и/или продуктов гена (например, маркеров описанных в Таблице 1), у субъекта

45 «существенно» выше или ниже, чем нормальное количество маркера, если количество указанного маркера больше или меньше, соответственно, чем нормальный уровень на количество, превышающее стандартную ошибку способа анализа, применяемого для оценки количества, или по меньшей мере в два, по меньшей мере в три, по меньшей

мере в четыре, по меньшей мере в пять, по меньшей мере в десять или более раз превышает это количество. В качестве альтернативы, количество маркера у указанного субъекта может считаться «существенно» выше или ниже, чем нормальное количество, если указанное количество по меньшей мере в два, по меньшей мере в три, по меньшей 5 мере в четыре или по меньшей мере в пять раз выше или ниже, нормального количества маркера, соответственно.

Применяемый в настоящей заявке термин «значимое явление» должен относиться к явлению в течении заболевания субъекта, которое важно по мнению специалиста в данной области техники. Примеры значимых явлений, например, включают, без 10 ограничений, первичную диагностику, летальный исход, рецидив, определение того, что заболевание пациента метастазирует, обострение заболевания пациента или прогрессирование заболевания пациента из одной из вышеперечисленных стадий в другую. Значимым явлением может быть любое важное явление, применяемое для оценки OS, TTP и/или применения критериев RECIST или других критериев ответа по 15 мнению специалиста в данной области техники.

Применяемые в настоящей заявке термины «субъект» и «пациент» взаимозаменямы. Применяемые в настоящей заявке термины «субъект» и «субъекты» относятся к животному, например, млекопитающему, включая не приматов (например, корову, свинью, лошадь, осла, козу, верблюда, кошку, собаку, морскую свинку, крысу, мышь, 20 овцу) и приматов (например, обезьяну, такую как яванский макак, горилла, шимпанзе и человека).

Применяемый в настоящей заявке термин «временной ход» должен относиться к количеству времени между начальным явлением и последующим явлением. Например, применительно к раку пациента, термин «временной ход» может относиться к 25 заболеванию пациента, и его можно оценить путем отметки значимых явлений в течении указанного заболевания, причем первое явление может быть постановкой диагноза, а второе явление может быть, например, метастазированием.

Термин «время до прогрессирования» или «TTP» относится к времени, прошедшему от начала лечения до прогрессирования рака или момента оценки статуса. Оценка 30 статуса может проходить вследствие окончания исследования или изменения режима лечения. Также время до прогрессирования может выражаться как вероятность, например, на кривой Каплана-Майера, на которой время до прогрессирования может отражать вероятность того, что определенный период времени у пациента не будет прогрессирования, то время, которое пройдет между началом лечения и 35 прогрессированием или оценкой статуса.

«Транскрибированный полинуклеотид» - это полинуклеотид (например, РНК, кДНК или аналог одной из РНК или кДНК), который комплементарен или гомологичен на всем протяжении или частично зрелой РНК, образованной при транскрипции маркера согласно настоящему изобретению и нормальной посттранскрипционной обработке 40 транскрипта (например, сплайсинг), если таковая имеет место, и обратной транскрипции указанного транскрипта.

«Лечить», «лечебие» и другие формы данного слова относятся к введению ингибитора ALK с целью предотвращения роста раковой опухоли, сокращения раковой опухоли в размере или по массе, увеличения ожидаемого времени выживания субъекта или 45 времени до прогрессирования опухоли, или подобное.

Термины «низкая экспрессия» или «существенно сниженный уровень экспрессии, числа копий и/или активности» муттированных генов ALK и/или продуктов генов (например, маркеров, указанных в Таблице 1) относятся к уровню экспрессии или числу

копий в тестируемой пробе, которые отклоняются более чем на стандартную ошибку способа анализа, применяемого для оценки экспрессии или числа копий, например, по меньшей мере в два, по меньшей мере в три, по меньшей мере в четыре, по меньшей мере в пять или по меньшей мере в десять раз или более ниже, чем уровень экспрессии или число копий мутированных генов ALK и/или продуктов гена (например, маркеры, указанные в Таблице 1) в контрольном образце (например, в образце от здорового субъекта, не страдающего раковым заболеванием), или средний уровень экспрессии или число копий мутированного гена ALK и/или продуктов гена (например, маркеры, указанные в Таблице 1) для нескольких контрольных проб.

10 II. Примеры способов согласно настоящему изобретению

Настоящее изобретение, по меньшей мере частично, основано на идентификации специфических областей генома, включая, например, мутации в ALK, ассоциированной с прогнозированием эффективности ингибиторов ALK при лечении рака. Анализ экспрессии последовательностей гена ALK позволил идентифицировать новые мутации 15 в полипептидах ALK (например, в биологических маркерах, приведенных в таблице 1, включая полипептиды EML4-ALK), которые могут придавать указанным полипептидам по меньшей мере частичную устойчивость к терапии ингибиторами ALK.

Соответственно, присутствие и/или отсутствие одного или более таких биологических маркеров в разных способах, описываемых в настоящей заявке, попадают в область 20 настоящего изобретения.

Согласно некоторым вариантам реализации способы согласно настоящему изобретению можно применять для отслеживания прогрессирования рака у субъекта, причем, если в пробе, взятой у субъекта, присутствует одна или более мутантных форм ALK (например, мутантные формы EML4-ALK), идентифицируемых в настоящей заявке, 25 во время прогрессирования рака, например, в первый момент времени и в последующие моменты времени, то указанное раковое заболевание с меньшей вероятностью отвечает на опосредованное ингибиторами ALK лечение, и наоборот. Согласно еще одному варианту реализации между первым моментом времени и каким-либо последующим моментом времени субъект подвергается лечению, например, химиотерапии, лучевой 30 терапии, операции или любым другим терапевтическим процедурам, нужным для подавления рака, завершает лечение или входит в состояние ремиссии.

Как далее описано в настоящей заявке, один или более биологических маркеров согласно настоящему изобретению (например, мутированные ALK, включая мутированные EML4-ALK) можно специфически идентифицировать по наличию в 35 геномной последовательности (например, в эмбриональной или соматической) при сравнении ее с эталонной последовательностью, такой как SEQ ID №1. Например, способы, описываемые в настоящей заявке, могут включать определение биологических маркеров согласно настоящему изобретению путем проведения реакции амплификации целевой нукleinовой кислоты в отношении фрагмента секвенирования ДНК, 40 содержащего одну или более мутаций, приведенных в таблице 1, и анализа амплифицированной целевой нукleinовой кислоты на присутствие одной или более мутаций.

В технике известны разные способы амплификации нукleinовых кислот, такие как ПЦР (полимеразная цепная реакция), описанная в Патенте США №4683195 (включен 45 в настоящую заявку посредством ссылки). Патенте США №4683202 (включен в настоящую заявку посредством ссылки) и Патенте США №4800159 (включен в настоящую заявку посредством ссылки), а также ее альтернатива - ОТ-ПЦР (ПЦР с обратной транскрипцией), особенно в ее одностадийной форме, раскрываемой в Патенте

ЕР-В-0.569.272, ЛЦР (лигазная цепная реакция), которая описана, например, в заявке на патент ЕР-А-0.201.184, РЦР (репаративная цепная реакция), раскрываемая, например, в заявке на международный патент WO-A-90/01069 (включена в настоящую заявку посредством ссылки), 3SR (самоподдерживающаяся репликация последовательностей), 5 описанная, например, в заявке на патент WO-A-90//06995 (включена в настоящую заявку посредством ссылки), NASBA (амплификация, основанная на последовательности нуклеиновых кислот), описанная, например, в ЕР-В-0.397.269 и в Патенте США №5 10 466586 (включены в настоящую заявку посредством ссылки), с применением в качестве матрицы двухцепочечной ДНК, и ТМА (опосредованная транскрипцией амплификация), описанная, например, в Патенте США №5399491 (включена в настоящую заявку посредством ссылки).

Определение присутствия одной или более мутаций в амплифицированном продукте можно проводить разными путями, которые хорошо известны в технике, такие как методы секвенирования ДНК, например, секвенирование по Сенгеру и глубокое 15 секвенирование, применение рестриктаз, аллель-специфичная амплификация, ПЦР, опосредованная пептидами-нуклеиновыми кислотами (РНА-опосредованная), определение различий в конформации, такое как анализ одноцепочечного конформационного полиморфизма (SSCP) и денатурирующий градиентный гель-электрофорез (DGGE) с определением ступеней на мембранах (дот-блоттинг) с 20 применением меченых олигонуклеотидных зондов, анализ с определением ступеней на титрационных микропланшетах, такой как обратная гибридизация, лигирование олигонулеотидных зондов (OLA, MLPA), технология замены первого нуклеотида (FNC), технология перекрестных сшивок, ПЦР ускоренного цикла и одновременный флуоресцентный анализ (например, 5'-нуклеаза /Taqman) и ПЦР с последующим 25 минисеквенирование с применением масс-спектрометрии или капиллярного электрофореза.

III. Примеры изолированных молекул нуклеиновых кислот

Один аспект настоящего изобретения относится к изолированным молекулам нуклеиновых кислот, которые соответствуют биологическому маркеру согласно 30 настоящему изобретению, включая нукleinовые кислоты, которые кодируют полипептид, соответствующему маркеру согласно настоящему изобретению или часть такого полипептида. Молекулы нукleinовых кислот согласно настоящему изобретению включают те молекулы нукleinовых кислот, которые принадлежат к геномным областям ALK или родственным ALK (например, эмбриональным и/или соматическим), 35 идентифицированным в настоящей заявке, и/или кодируют полипептиды ALK или родственные ALK (например, EML4-ALK). Согласно некоторым вариантам реализации молекулы нукleinовых кислот согласно настоящему изобретению содержат, по существу состоят или включают последовательности нуклеотидов, или их фрагменты, которые представлены в Таблице 1. Изолированные молекулы нукleinовых кислот согласно 40 настоящему изобретению также включают молекулы нукleinовых кислот, которые соответствуют маркеру согласно настоящему изобретению, включая молекулы нукleinовых кислот, которые кодируют полипептид, соответствующий маркеру согласно настоящему изобретению, и фрагменты молекул таких нукleinовых кислот, например, подходящие для применения в качестве праймеров для ПЦР при 45 амплификации или мутировании молекул нукleinовых кислот. Предполагается, что применяемый в настоящей заявке термин «молекула нукleinовой кислоты» включает молекулы ДНК (например, кДНК или геномную ДНК) и молекулы РНК (например, мРНК), а также аналоги ДНК и РНК, сгенерированные с применением аналогов

нуклеотидов. Указанная молекула нуклеиновой кислоты может быть одноцепочечной или двухцепочечной; согласно некоторым вариантам реализации молекула нуклеиновой кислоты представляет собой двухцепочечную ДНК.

Под «изолированной» молекулой нуклеиновой кислоты понимают молекулу, которая

- 5 отделена от других молекул нуклеиновых кислот, присутствующих в природном источнике указанной молекулы нуклеиновой кислоты. Согласно некоторым вариантам реализации «изолированная» молекула нуклеиновой кислоты не содержит последовательностей (таких как последовательности, кодирующие белки), которые в естественных условиях фланкируют указанную нуклеиновую (например,
- 10 последовательности, расположенные на 5' и 3'-концах указанной нуклеиновой кислоты) в геномной ДНК того организма, из которого получена указанная нуклеиновая кислота.

Например, согласно разным вариантам реализации изолированная молекула нуклеиновой кислоты может содержать менее чем приблизительно 5 кБ, менее чем приблизительно 4 кБ, менее чем приблизительно 3 кБ, менее чем приблизительно 2 кБ,

- 15 менее чем приблизительно 1 кБ, менее чем приблизительно 0,5 кБ или менее чем приблизительно 0,1 кБ последовательностей нуклеотидов, которые в естественных условиях фланкируют указанную нуклеиновую кислоту в геномной ДНК клетки, из которой получена указанная нуклеиновая кислота. Кроме того, «изолированная» молекула нуклеиновой кислоты, такая как молекула кДНК, может по существу не
- 20 содержать другого клеточного материала или питательной среды, когда ее получают при помощи рекомбинантных технологий, или по существу не содержать химических предшественников или других химических веществ, в случае, если ее получают в ходе химического синтеза.

Фраза «по существу не содержит клеточного материала или питательной среды»

- 25 включает препараты молекулы нуклеиновой кислоты, в которых указанная молекула отделена от компонентов той клетки, из которой ее выделили или получили рекомбинантным способом. Так, молекула нуклеиновой кислоты, которая по существу не содержит клеточного материала, включает препараты молекулы нуклеиновой кислоты, в которых присутствует менее чем приблизительно 30%, менее чем
- 30 приблизительно 20%, менее чем приблизительно 10% или менее чем приблизительно 5% (от сухого веса) клеточного материала или питательной среды.

Молекулу нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению, например мутированные гены ALK, указанные в Таблице 1), можно выделять при помощи стандартных молекулярно-биологических способов и информации о

- 35 последовательностях в базах данных, описываемых в настоящей заявке. При помощи всех или части таких последовательностей нуклеиновых кислот молекулы нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению можно выделить посредством стандартных способов гибридизации и клонирования (например, как описано в Sambrook et al., ed.. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold
- 40 Spring Harbor, NY, 1989).

Молекулу нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению можно амплифицировать, применяя кДНК, мРНК или геномной ДНК (например, эмбриональной или соматической геномной ДНК) в качестве матрицы и соответствующие олигонуклеотидные праймеры в соответствии со стандартными

- 45 способами ПЦР-амплификации. Амплифицированные таким образом молекулы нуклеиновых кислот можно клонировать в соответствующий вектор и охарактеризовать путем секвенирования ДНК. Кроме того, олигонуклеотиды, соответствующие всей молекуле нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению или ее части, можно

получить при помощи стандартных способов синтеза, например, при помощи автоматического синтезатора ДНК.

Согласно другому варианту реализации изолированная молекула нукleinовой кислоты согласно настоящему изобретению включает молекулу нукleinовой кислоты, которая обладает последовательностью нуклеотидов, комплементарной последовательности нуклеотидов в нукleinовой кислоте, соответствующей маркеру согласно настоящему изобретению, или последовательности нуклеотидов в нукleinовой кислоте, кодирующей белок, который соответствует маркеру согласно настоящему изобретению. Молекула нукleinовой кислоты, которая комплементарна данной последовательности нуклеотидов, - это молекула, которая комплементарна данной последовательности нуклеотидов в достаточной степени для того, чтобы она могла гибридизоваться в данную последовательность нуклеотидов, образовав при этом стабильный дуплекс.

Кроме того, молекула нукleinовой кислоты согласно настоящему изобретению

может содержать только часть последовательности нукleinовой кислоты, причем полноразмерная последовательность нукleinовой кислоты содержит маркер согласно настоящему изобретению или кодирует полипептид, соответствующий маркеру согласно настоящему изобретению. Такие молекулы нукleinовых кислот можно применять, например, в качестве зонда или праймера. Зонд/праймер обычно применяют в форме одного или более по существу очищенных олигонуклеотидов. Обычно указанный олигонуклеотид включает область последовательности нуклеотидов, которая гибридизуется при строгих условиях с образованием по меньшей мере приблизительно 7, по меньшей мере приблизительно 8, по меньшей мере приблизительно 9, по меньшей мере приблизительно 10, по меньшей мере приблизительно 11, по меньшей мере приблизительно 12, по меньшей мере приблизительно 13, по меньшей мере приблизительно 14, по меньшей мере приблизительно 15, по меньшей мере приблизительно 16, по меньшей мере приблизительно 17, по меньшей мере приблизительно 18, по меньшей мере приблизительно 19, по меньшей мере приблизительно 20, по меньшей мере приблизительно 21, по меньшей мере приблизительно 22, по меньшей мере приблизительно 23, по меньшей мере приблизительно 24, по меньшей мере приблизительно 25, по меньшей мере приблизительно 26, по меньшей мере приблизительно 27, по меньшей мере приблизительно 28, по меньшей мере приблизительно 29, по меньшей мере приблизительно 30, по меньшей мере приблизительно 31, по меньшей мере приблизительно 32, по меньшей мере приблизительно 33, по меньшей мере приблизительно 34, по меньшей мере приблизительно 35, по меньшей мере приблизительно 36, по меньшей мере приблизительно 37, по меньшей мере приблизительно 38, по меньшей мере приблизительно 39, по меньшей мере приблизительно 40, по меньшей мере приблизительно 45, по меньшей мере приблизительно 50, по меньшей мере приблизительно 55 по меньшей мере приблизительно 60, по меньшей мере приблизительно 65, по меньшей мере приблизительно 70, по меньшей мере приблизительно 75, по меньшей мере приблизительно 80, по меньшей мере приблизительно 85, по меньшей мере приблизительно 90, по меньшей мере приблизительно 95, по меньшей мере приблизительно 100 или более идущих подряд нуклеотидов нукleinовой кислоты согласно настоящему изобретению.

Зонды на основе последовательности молекулы нукleinовой кислоты согласно настоящему изобретению можно применять для определения транскриптов или

геномных последовательностей, соответствующих одному или более маркеров согласно настоящему изобретению. Указанный зонд содержит группу-метку, с присоединенным к ней, например, радиоизотопом, флуоресцентным соединением, ферментом или кофактором фермента. Такие зонды можно применять как часть набора для

5 диагностического исследования, проводимого в целях идентификации клеток или тканей, у которых экспрессия указанного белка неадекватна, такого как измерение уровня молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей указанный белок в пробе клеток, взятой у субъекта, например, определение уровня мРНК или определение, был ли мутирован или делегирован ген, кодирующий указанный белок.

10 Также настоящее изобретение включает молекулы нуклеиновых кислот, которые по существу гомологичны мутантным генам ALK и/или продуктам таких генов (например, маркеры, указанные в Таблице 1) так, что они совпадают по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 86%, по меньшей

15 мере на 87%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 89%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99%, по меньшей мере на 99,5% или более. Согласно другим вариантам реализации настоящее изобретение также

20 включает молекулы нуклеиновых кислот, которые по существу гомологичны мутантным генам ALK и/или продуктам таких генов (например, маркеры, указанные в Таблице 1) так, что они различаются всего лишь по меньшей мере на 1, по меньшей мере на 2, по меньшей мере на 3, по меньшей мере на 4, по меньшей мере на 5, по меньшей мере на 6, по меньшей мере на 7, по меньшей мере на 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере

25 на 10, по меньшей мере на 11, по меньшей мере на 12, по меньшей мере на 13, по меньшей мере на 14, по меньшей мере на 15, по меньшей мере на 16, по меньшей мере на 17, по меньшей мере на 18, по меньшей мере на 19, по меньшей мере на 20, по меньшей мере на 21, по меньшей мере на 22, по меньшей мере на 23, по меньшей мере на 24, по меньшей мере на 25, по меньшей мере на 26, по меньшей мере на 27, по меньшей мере на 28, по

30 меньшей мере на 29, по меньшей мере на 30, по меньшей мере на 31, по меньшей мере на 32, по меньшей мере на 33, по меньшей мере на 34, по меньшей мере на 35, по меньшей мере на 36, по меньшей мере на 37, по меньшей мере на 38, по меньшей мере на 39, по меньшей мере на 40, по меньшей мере на 45, по меньшей мере на 50, по меньшей мере на 55, по меньшей мере на 60, по меньшей мере на 65, по меньшей мере на 70, по меньшей

35 мере на 75, по меньшей мере на 80, по меньшей мере на 85, по меньшей мере на 90, по меньшей мере на 95, по меньшей мере на 100 нуклеотидов или на любое число, попадающее в диапазон между ними.

Термин «однонуклеотидный полиморфизм» (SNP) относится к полиморфному сайту, занимаемому одним нуклеотидом, который представляет собой сайт различия между 40 последовательностями аллелей. Обычно впереди или позади указанного сайта идут высоко консервативные последовательности указанного аллеля (например, последовательности, которые варьируют менее чем у 1/100 или 1/1000 членов популяции). Обычно SNP возникает вследствие замены одного нуклеотида на другой в указанном полиморфном сайте. Также SNP могут возникать из-за делеции нуклеотида или вставки

45 нуклеотида относительно эталонного аллеля. Обычно указанный полиморфный сайт занят основанием, отличным от эталонного основания. Например, если эталонный аллель содержит в полиморфном сайте основание «T» (тимидин), измененный аллель может содержать в полиморфном сайте «C» (цитидин), «G» (гуанин) или «A» (аденин).

SNP могут возникать в кодирующих белки последовательностях нуклеиновых кислот, и в этом случае они могут приводить к образованию дефективного или другим образом измененного белка или генетического заболевания. Такие SNP могут изменять кодирующую последовательность указанного гена и, следовательно, задавать другую

5 аминокислоту («миссенс» SNP), или SNP могут приводить к введению стоп-кодона («нонсенс» SNP). Когда SNP не приводит к изменению последовательности аминокислот в белке, такой SNP называют «молчащим». Также SNP могут возникать в некодирующих областях последовательности нуклеотидов. Это может приводить к экспрессии дефективного белка, например, в результате альтернативного сплайсинга, или это

10 может не оказывать никакого действия на функцию белка.

Согласно другому варианту реализации изолированная молекула нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению обладает длиной по меньшей мере 7, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по 15 меньшей мере 35, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45, по меньшей мере 50, по меньшей мере 55, по меньшей мере 60, по меньшей мере 65, по меньшей мере 70, по меньшей мере 75, по меньшей мере 80, по меньшей мере 85, по меньшей мере 90, по 20 меньшей мере 95, по меньшей мере 100, по меньшей мере 125, по меньшей мере 150, по меньшей мере 175, по меньшей мере 200, по меньшей мере 250, по меньшей мере 300, по меньшей мере 350, по меньшей мере 400, по меньшей мере 450, по меньшей мере 550, по меньшей мере 650, по меньшей мере 700, по меньшей мере 800, по меньшей мере 900, по 25 меньшей мере 1000, по меньшей мере 1200, по меньшей мере 1400, по меньшей мере 1600, по меньшей мере 1800, по меньшей мере 2000, по меньшей мере 2200, по меньшей мере 2400, по меньшей мере 2600, по меньшей мере 2800, по меньшей мере 3000, по меньшей мере 3500, по меньшей мере 4000, по меньшей мере 4500 или более нуклеотидов 30 и гибридизуется при строгих условиях с образованием молекулы нуклеиновой кислоты, соответствующей маркеру согласно настоящему изобретению или с образованием молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей белок, соответствующий маркеру согласно настоящему изобретению. Применяемый в настоящей заявке термин «гибридизуется при строгих условиях» должен описывать условия гибридизации и отмычки, при которых последовательности нуклеотидов, идентичные друг другу по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, or по меньшей мере на 85%, обычно гибридизуются друг с другом. Такие строгие условия известны специалистам в данной области техники, и их описание можно найти в разделах 6.3.1-6.3.6 Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. 35 (1989). Другой неограничивающий пример строгих условий гибридизации включает гибридизацию в 6X хлориде натрия/цитрате натрия (SSC) приблизительно при 45°C, после которой проводят одну или более отмылок в 0.2X SSC, 0,1% додецилсульфата натрия (SDS) при 50-65°C.

Также настоящее изобретение включает молекулы нуклеиновых кислот молекулярных 40 маяков, содержащие по меньшей мере одну область, которая комплементарна молекуле нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению так, что указанный молекулярный маяк применим при количественном определении присутствия в пробе молекулы нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению. Нуклеиновая кислота «молекулярного маяка» представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, 45 содержащей пару комплементарных областей, а также флуорофор и тушитель флуоресценции, ассоциированные с ними. Указанные флуорофор и тушитель флуоресценции ассоциированы с разными областями указанной нуклеиновой кислоты в такой ориентации, что когда комплементарные области соединяются друг с другом,

флуоресценция указанного флуорофора подавляется указанным тушителем. Когда указанные комплементарные области молекул нуклеиновых кислот не соединяются друг с другом, флуоресценция указанного флуорофора подавляется указанным тушителем в меньшей степени. Молекулы нуклеиновых кислот молекулярного маяка 5 описаны, например, в Патенте США 5876930 (включен в настоящую заявку посредством ссылки).

IV. Примеры изолированных белков и антител

Один аспект настоящего изобретения относится к изолированным белкам, которые соответствуют отдельным маркерам согласно настоящему изобретению, и биологически 10 активным их частям. Согласно одному варианту реализации нативный полипептид, соответствующий маркеру, можно выделить из клеток или тканей посредством соответствующей схемы очистки с применением стандартных способов очистки белков. Согласно другому варианту реализации полипептиды, соответствующие маркеру согласно настоящему изобретению, получают при помощи технологий рекомбинантных 15 ДНК. Как альтернатива рекомбинантной экспрессии, полипептид, соответствующий маркеру согласно настоящему изобретению, можно синтезировать химически с применением стандартных способов синтеза пептидов.

«Изолированный» или «очищенный» белок или биологически активная его часть по существу не содержит клеточного материала или других загрязняющих белков из клеток 20 или ткани, из которых получают указанный белок, или по существу не содержит химических предшественников или других химических веществ в случае, если указанный белок синтезируют химически. Фраза «по существу не содержит клеточного материала» включает препараты белка, в которых указанный белок отделен от компонентов той клетки, из которой ее выделили или получили рекомбинантным способом. Так, белок, 25 который по существу не содержит клеточного материала, включает препараты белка, в которых присутствует менее чем приблизительно 30%, менее чем приблизительно 20%, менее чем приблизительно 10% или менее чем приблизительно 5% (от сухого веса) гетерологичного белка (также называемого в настоящей заявке «загрязняющим белком»). Когда указанный белок или его биологически активную часть получают 30 рекомбинантным способом, он может по существу не содержать питательной среды, т.е. питательная среда составляет менее чем приблизительно 20%, менее чем приблизительно 10% или менее чем приблизительно 5% от объема препарата указанного белка. Когда указанный белок получают в ходе химического синтеза, он может по существу не содержать химических предшественников или других химических веществ, 35 т.е., он отделен от химических предшественников или других химических веществ, которые участвуют в синтезе указанного белка. Соответственно, такие препараты указанного белка содержат менее чем приблизительно 30%, менее чем приблизительно 20%, менее чем приблизительно 10%, менее чем приблизительно 5% (от сухого веса) химических предшественников или других соединений, отличных от рассматриваемого 40 белка.

Биологически активные части полипептида, соответствующего маркеру согласно настоящему изобретению, включают полипептиды, содержащие последовательности аминокислот, в достаточной степени идентичные или полученные из последовательности аминокислот белка, соответствующего мутированным генам ALK и/или продуктам 45 указанных генов (например, маркеры, указанные в Таблице 1) согласно настоящему изобретению, которые содержат меньше аминокислот, чем полноразмерный белок, и проявляют по меньшей мере один тип активности соответствующего полноразмерного белка. Обычно биологически активные части содержат домен или мотив по меньшей

мере с одним типом активности соответствующего полноразмерного белка.

Биологически активной частью белка согласно настоящему изобретению может быть полипептид, который, например, обладает длиной 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 или более

- 5 аминокислот. Кроме того, другие биологически активные части, в которых делегированы другие области указанного белка, можно получить посредством рекомбинантных способов и оценивать на присутствие одного или более типов функциональной активности, присущих нативной форме полипептида согласно настоящему изобретению.

Согласно некоторым вариантам реализации указанный полипептид обладает

- 10 последовательностью аминокислот белка, кодируемого молекулой нуклеиновой кислоты, приведенной в Таблице 1. Другие применимые белки по существу идентичны (например, по меньшей мере на 60, по меньшей мере на 65, по меньшей мере на 70, по меньшей мере на 75, по меньшей мере на 80, по меньшей мере на 85, по меньшей мере на 86, по меньшей мере на 87, по меньшей мере на 88, по меньшей мере на 89, по меньшей мере на 90, по меньшей мере на 91, по меньшей мере на 92, по меньшей мере на 93, по меньшей мере на 94, по меньшей мере на 95, по меньшей мере на 96, по меньшей мере на 97, по меньшей мере на 98, по меньшей мере на 99, по меньшей мере на 99,5% или более одной из указанных последовательностей и сохраняют функциональную активность (например, придание устойчивости или чувствительности к ингибитору
- 15 ALK) соответствующего полноразмерного белка, уже отличающегося по последовательности аминокислот.

- 20 Чтобы определить процент идентичности двух последовательностей аминокислот или двух нуклеиновых кислот, указанные последовательности выравнивают в целях оптимального сравнения (например, в первую последовательность аминокислот или 25 нуклеиновую кислоту можно ввести пропуски для оптимального выравнивания со второй последовательностью аминокислот или нуклеиновой кислотой). Затем сравнивают остатки аминокислот или нуклеотиды в соответствующих положениях аминокислот или нуклеотидов. Если положение в первой последовательности занято остатком той же аминокислоты или тем же нуклеотидом, что и соответствующее 30 положение во второй последовательности, значит указанные молекулы идентичны по данному положению. Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией от числа положений, идентичных для указанных последовательностей (т.е., % идентичности = число идентичных положений/общее число положений (т.е., перекрывающихся положений) × 100). Согласно одному варианту реализации две 35 указанные последовательности имеют одинаковую длину.

- Определение процента идентичности между двумя последовательностями может сопровождаться применением математического алгоритма. Другой, неограничивающий, пример математического алгоритма, применяемого при сравнении двух последовательностей, - это алгоритм Karlin and Altschul (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 40 87:2264-2268, модифицированный Karlin and Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 5873-5877. Такой алгоритм включен в программы NBLAST и XBLAST, созданные Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410. Поиск нуклеотидов посредством BLAST (средство поиска основного локального выравнивания) можно проводить в программе NBLAST, показатель = 100, длина слова = 12, для получения последовательности 45 нуклеотидов, гомологичной молекулам нуклеиновых кислот согласно настоящему изобретению. Поиск белка посредством BLAST можно проводить в программе XBLAST, показатель = 50, длина слова = 3, для получения последовательностей аминокислот, гомологичных молекулам белка согласно настоящему изобретению. Чтобы добиться

выравнивания последовательностей с пропусками в целях их сравнения можно применять BLAST с пропусками, как описано у Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402. В качестве альтернативы, можно применять PSI-Blast для проведения итерационного поиска, который позволяет выявить отдаленные взаимодействия между молекулами.

- 5 В случае применения программ BLAST, BLAST с пропусками и PSI-Blast можно использовать параметры по умолчанию соответствующих программ (например, XBLAST и NBLAST) (см. интернет-сайт NCBI на международном сайте ncbi.nlm.nih.gov). Другой неограничивающий пример математического алгоритма, применяемого для сравнения последовательностей - это алгоритм Myers и Miller, (1988) Comput Appi Biosci, 4:11-7.
- 10 Такой алгоритм включен в программу ALIGN (версия 2.0), которая является частью программного пакета для выравнивания GCG. При применении программы ALIGN для сравнения последовательностей аминокислот можно пользоваться таблицей весов остатков PAM 120, штраф за удлинение пропуска 12 и штраф за удлинение пропуска 4. Еще одним полезным алгоритмом для идентификации областей локального сходства
- 15 25 последовательностей и выравнивания является алгоритм FASTA, описанный у Pearson and Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444-2448. При применении алгоритма FASTA для сравнения последовательностей нуклеотидов или аминокислот можно пользоваться, например, таблицей весов остатков PAM 120 со значением k-строки 2.

Процент идентичности между двумя последовательностями можно определять с применением способов, аналогичных тем, которые были описаны выше, допускающих или не допускающих пропуски. При расчете идентичности подсчитывается только полное соответствие.

Изолированный полипептид, соответствующий маркеру согласно настоящему изобретению или фрагменту такого маркера, можно применять в качестве иммуногена для генерирования антител при помощи стандартных способов получения поликлональных и моноклональных антител. Можно применять полноразмерный полипептид или белок, или, в качестве альтернативы, согласно настоящему изобретению предложены антигенные пептидные фрагменты для применения в качестве иммуногенов. Антигенный пептид в белке согласно настоящему изобретению включает по меньшей мере 8 (или по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 30 или более) остатков аминокислот из последовательности аминокислот одного из полипептидов согласно настоящему изобретению, и заключает в себе эпигоп указанного белка, такой что антитело на указанный пептид образует специфический иммунный комплекс с маркером согласно настоящему изобретению, которому

30 35 соответствует указанный белок. К примерам эпигопов, включенных в состав антигенного пептида, можно отнести области, которые расположены на поверхности белка, например, гидрофильные области. Для идентификации гидрофильных областей можно применять анализ гидрофобности последовательностей, анализ гидрофильности последовательностей или сходные виды анализа.

40 Иммуноген обычно применяют для получения антител посредством иммунизации подходящего (например, иммунокомпетентного) субъекта, такого как кролик, коза, мышь или другое млекопитающее или позвоночное животное. Соответствующий иммуногенный препарат может содержать, например, экспрессированный рекомбинантным способом или химически синтезированный полипептид. Также 45 указанный препарат может включать адьювант, такой как полный или неполный адьювант Фрейнда, или аналогичный иммуностимулирующий агент.

Соответственно, другой аспект настоящего изобретения относится к антителам против полипептида согласно настоящему изобретению. Применяемые в настоящей

заявке термины «антитело» и «вещество антитела» взаимозаменяемы и относятся к молекулам иммуноглобулинов и иммунологически активным частям молекул иммуноглобулинов, т.е., молекулам, которые содержат антиген-связывающий сайт, который специфически связывается с антигеном, такой как полипептид согласно 5 настоящему изобретению. Молекула, которая специфически связывается с данным полипептидом согласно настоящему изобретению, - это молекула, которая связывается с полипептидом, но по существу не связывается с другими молекулами в пробе, например, биологической пробе, которая по природе содержит указанный полипептид. Примеры иммунологически активных частей молекул иммуноглобулина включают 10 фрагменты F(ab) и F(ab')₂, которые можно генерировать посредством обработки антитела таким ферментом, как пепсин. Согласно настоящему изобретению предложены поликлональные и моноклональные антитела. Применяемый в настоящей заявке термин «моноклональное антитело» или «композиция моноклональных антител» относится к 15 популяции молекул антител, которые содержат антиген-связывающий сайт только одного вида, способный иммунологически реагировать с конкретным эпитопом.

Поликлональные антитела можно получить, как описано выше, путем иммунизации подходящего субъекта полипептидом согласно настоящему изобретению в качестве иммуногена. Титр указанного антитела у иммунизированного субъекта можно отслеживать во времени при помощи стандартных способов, таких как твердофазный 20 иммуноферментный анализ (ELISA) с применением иммобилизованного полипептида. При желании молекулы антител можно выделить или изолировать из организма указанного субъекта (например, из крови или сыворотки указанного субъекта) и подвергнуть дальнейшей очистке посредством хорошо известных способов, таких как хроматография с белком A, для получения фракции IgG. Через соответствующее время 25 после иммунизации, например, когда титр специфического антитела будет максимален, у указанного субъекта можно выделить антителообразующие клетки и применить их для получения моноклональных антител при помощи стандартных способов, таких как технология гибридом, первоначально описанная у Kohler and Milstein (1975) Nature 256:495-497, технология В-клеточных гибридом (см. Kozbor et al., 1983, Immunol. Today 30 4:72), технология EBV-клеточных гибридом (см. Cole et al., pp.77-96 In Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., 1985) или технология триом. Технология получения гибридом хорошо известна (для общей информации см. Current Protocols in Immunology, Coligan et al. ed., John Wiley & Sons, New York, 1994). Клетки-гибридомы, 35 вырабатывающие моноклональные антитела согласно настоящему изобретению, определяют путем скрининга надосадочной жидкости культуры гибридом на присутствие антител, которые связываются с рассматриваемым полипептидом, например посредством стандартного анализа ELISA.

Как альтернатива получению секреции моноклональные антитела гибридом, моноклональное антитело к полипептиду согласно настоящему изобретению можно 40 идентифицировать и выделить посредством скрининга в библиотеке рекомбинантных комбинаторных иммуноглобулинов (например, библиотека фагового дисплея антител) с рассматриваемым полипептидом. Наборы для генерирования и скрининга в библиотеках фагового дисплея есть в продаже (например, система рекомбинантных 45 антител фагов «Pharmacia», каталогный №27-9400-01; и набор фагового дисплея SurfZAP «Stratagene», каталогный №240612). Кроме того, примеры способов и реагентов, особенно полезных для генерирования и скрининга библиотеки дисплея антител можно найти, например, в Патенте США №5 223 409 (включен посредством ссылки); Публикации РСТ № WO 92/18619 (включена посредством ссылки); Публикации РСТ

№ WO 91/17271 (включена посредством ссылки); PCT Publication No.WO 92/20791 (включена посредством ссылки); Публикации PCT № WO 92/15679 (включена посредством ссылки); Публикации PCT № WO 93/01288 (включена посредством ссылки); Публикации PCT № WO 92/01047 (включена посредством ссылки); Публикации PCT № WO 92/09690 (включена посредством ссылки); Публикации PCT № WO 90/02809 (включена посредством ссылки); Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372; Hay et al. (1992) Hum. Antibod. Hybridomas 3:81-85; Huse et al. (1989) Science 246:1275- 1281; Griffiths et al. (1993) EMBO J. 12:725-734.

Кроме того, рекомбинантные антитела, такие как химерные и гуманизированные

10 моноклональные антитела, содержащие и часть человеческого, и часть нечеловеческого антитела, которые можно получить при помощи стандартных технологий рекомбинантных ДНК, входят в область настоящего изобретения. Такие химерные и гуманизированные моноклональные антитела можно получить при помощи технологий рекомбинантных ДНК, известных в технике, например, с применением способов, описанных в Публикации PCT № WO 87/02671 (включена посредством ссылки); заявке на Европейский патент 184,187; заявке на Европейский патент 171,496; заявке на Европейский патент 173,494; PCT Publication No. WO 86/01533 (включена посредством ссылки); Патент США №4816 567 (включена посредством ссылки); заявке на Европейский патент 125,023; Better et al. (1988) Science 240:1041-1043; Liu et al. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:3439-3443; Liu et al. (1987) J. Immunol. 139:3521-3526; Sun et al. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:214-218; Nishimura et al. (1987) Cancer Res. 47:999-1005; Wood et al. (1985) Nature 314:446-449; and Shaw et al. (1988) J. Natl. Cancer Inst. 80: 1553-1559; Morrison (1985) Science 229:1202-1207; Oi et al. (1986) Bio/Techniques 4:214; U.S. Patent 5,225,539 (incorporated by reference); Jones et al. (1986) Nature 321:552-525; Verhoeven et al. (1988) Science 239:1534; и Beidler et al. (1988) J. Immunol. 141:4053-4060.

Полностью человеческие антитела особенно желательны для терапевтического применения у людей. Такие антитела можно получить посредством применения трансгенных мышей, которые не способны к экспрессии генов тяжелой и легкой цепи эндогенных иммуноглобулинов, но которые могут экспрессировать продукт генов

30 тяжелой и легкой цепи человека. Указанных трансгенных мышей иммунизируют обычным способом выбранным антигеном, например, полным или частью полипептида, соответствующего маркеру согласно настоящему изобретению. Моноклональные антитела к указанному антигену можно получить при помощи стандартной технологии гибридом. Трансгены иммуноглобулинов человека, находящиеся в организме

35 трансгенных мышей, перестраиваются в ходе дифференцировки В-клеток, и впоследствии подвергаются переключению изотипов и соматической мутации. Так, при помощи такой технологии, можно получать применимые для терапевтических целей антитела типа IgG, IgA и IgE. Для обзора по указанной технологии получения антител см. Lonberg and Huszar (1995) Int. Rev. Immunol. 13:65-93. Более подробное обсуждение технологии

40 получения антител человека и моноклональных антител человека, а также протоколы получения таких антител, можно найти, например, в Патенте США 5625126 (включен посредством ссылки); Патенте США 5633425 (включен посредством ссылки); Патенте США 5569825 (включен посредством ссылки); Патенте США 5661016 (включен посредством ссылки); и в Патенте США 5545806 (включен посредством ссылки). Кроме 45 того, такие компании как «Abgenix, Inc.» (Фремонт, Калифорния) могут поставлять антитела человека к избранныму антигену, получая их при помощи технологий, аналогичным тем, что описаны выше.

Полностью человеческие антитела, которые распознают избранный эпитоп, можно

сгенерировать при помощи технологии, называемой «направленной селекцией». При указанном подходе избранное нечеловеческое моноклональное антитело, например, антитело мыши, применяют для управления селекцией полностью человеческого антитела, распознающего тот же эпитоп (Jespers et al., 1994, Biotechnology 12:899-903).

- 5 Антитело к полипептиду, соответствующему маркеру согласно настоящему изобретению (например, моноклональное антитело), можно применять для выделения указанного полипептида при помощи стандартных технологий, таких как аффинная хроматография или иммунопреципитация. Кроме того, такое антитело можно применять для выявления маркера (например, в лизате клеток или надосадочной жидкости культуры
- 10 клеток) в целях оценки уровня и характера экспрессии указанного маркера. Также указанные антитела можно применять для отслеживания уровня белка в тканях или жидких средах организма (например, в жидкой среде организма, содержащей клетки опухоли), как часть процедуры клинической диагностики, например, для определения эффективности данного режима лечения. Определение можно облегчить путем
- 15 присоединения указанного антитела к детектируемому веществу. Примеры детектируемых веществ включают, без ограничений, разные ферменты, простетические группы, флуоресцентные материалы, люминесцентные материалы, биолюминесцентные материалы и радиоактивные материалы. Примеры подходящих ферментов включают, без ограничений, пероксидазу хрена, щелочную фосфатазу, β -галактозидазу или
- 20 ацетилхолинэстеразу; примеры подходящих комплексов простетических групп включают, без ограничений, стрептавидин/биотин и авидин/биотин; примеры подходящих флуоресцентных материалов включают, без ограничений, умбеллиферон, флуоресцеин, флуоресцеина изотиоцианат, родамин, дихлортриазиниламин флуоресцеин, дансил хлорид или фикоэритин; примеры люминесцентных материалов включают, без
- 25 ограничений, люциферазу, люциферин и акварин, а примеры соответствующих радиоактивных материалов включают, без ограничений, ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S или ^3H .

V. Примеры рекомбинантных векторов экспрессии и клеток-хозяев

Еще один аспект настоящего изобретения относится к векторам, таким как векторы экспрессии, содержащим нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид,

30 соответствующий маркеру согласно настоящему изобретению (или часть такого полипептида). Применяемый в настоящей заявке термин «вектор» относится к молекуле нуклеиновой кислоты, способной транспортировать другую нуклеиновую кислоту, к которой она была присоединена. Одним типом вектора является «плазмида», которая представляет собой кольцевую двухцепочечную петлю ДНК, в которую могут быть вшиты дополнительные сегменты ДНК. Другим типом вектора является вирусный вектор, причем в геном вируса могут быть вшиты дополнительные сегменты ДНК. Определенные векторы способны к автономной репликации в клетке-хозяине, в которую их вводят (например, бактериальные векторы, обладающие бактериальной точкой начала репликации и эпизомные векторы млекопитающих). Другие векторы (например, неэпизомные векторы млекопитающих) интегрируются в геном клетки-хозяина при их введении в указанную клетку-хозяина, и посредством этого реплицируются вместе с геномом хозяина. Кроме того, определенные векторы, а именно векторы экспрессии, способны управлять экспрессией генов, с которыми они функционально связаны. В

35 целом, векторы экспрессии, применимые при реализации технологии рекомбинантных ДНК, часто находятся в форме плазмид (векторов). Однако, предполагается, что настоящее изобретение включает такие другие формы векторов экспрессии, как вирусные векторы (например, ретровирусы, адено-ассоциированные вирусы с дефектной репликацией), которые выполняют эквивалентную функцию.

40

45

Рекомбинантные векторы экспрессии согласно настоящему изобретению содержат нуклеиновую кислоту согласно настоящему изобретению в форме, пригодной для экспрессии указанной нуклеиновой кислоты в клетке-хозяине. Это означает, что указанные рекомбинантные векторы экспрессии включают одну или более регуляторных 5 последовательностей, выбираемых в зависимости от клетки-хозяина, которую будут применять для экспрессии, функционально связанные с последовательностью нуклеиновой кислоты, которую требуется экспрессировать. Применительно к рекомбинантному вектору экспрессии фраза «функционально связан» должна означать, что рассматриваемая последовательность нуклеотидов связана с регуляторной 10 последовательностью (последовательностями) таким образом, что возможна экспрессия указанной последовательности нуклеотидов (например, в системе транскрипции/трансляции *in vitro* или в клетке-хозяине, когда указанный вектор вводят в клетку-хозяина). Термин «регуляторная последовательность» должен включать промоторы, энхансеры и другие элементы, контролирующие экспрессию (например, сигналы 15 полиаденилирования). Такие регуляторные последовательности описаны, например, у Goeddel, Methods in Enzymology: Gene Expression Technology vol.185, Academic Press, San Diego, CA (1991). Регуляторные последовательности включают последовательности, которые управляют конститутивной экспрессией последовательности нуклеотидов в клетках-хозяевах многих типов, и последовательности, которые управляют экспрессией 20 последовательности нуклеотидов только в определенных клетках-хозяевах (например, тканеспецифичные регуляторные последовательности). Специалист в данной области техники должен понимать, что дизайн вектора экспрессии может зависеть от таких факторов, как выбор клетки-хозяина, которую будут трансформировать, желаемый уровень экспрессии белка и подобные. Векторы экспрессии согласно настоящему 25 изобретению можно вводить в клетки-хозяева для получения белков или пептидов, включая гибридные белки или пептиды, кодируемые нуклеиновыми кислотами, описываемыми в настоящей заявке.

Можно сконструировать рекомбинантные вектора экспрессии согласно настоящему изобретению для экспрессии полипептида, соответствующего маркеру согласно 30 настоящему изобретению, в клетках прокариот (например, *E. coli*) или эукариот (например, клеток насекомых {с применением векторов экспрессии на основе бакуловируса}, клеток дрожжей или клеток млекопитающих). Подходящие клетки-хозяева также обсуждаются в Goeddel, выше. В качестве альтернативы, рекомбинантный вектор экспрессии можно транскрибировать и транслировать *in vitro*, например, при 35 помоши регуляторной последовательности промотора T7 и полимеразы T7.

Экспрессию белков прокариот чаще всего осуществляют в клетках *E.coli* с применением векторов экспрессии, содержащих конститутивные или индуцибельные промоторы, управляющие экспрессией либо гибридных, либо негибридных белков. Вектора для гибридных белков добавляют несколько аминокислот к белку, кодируемому 40 им, обычно к N-концу указанного гибридного белка. Такие векторы для гибридных белков обычно служат для трех целей: 1) повысить экспрессию рекомбинантного белка; 2) повысить растворимость указанного рекомбинантного белка; и 3) облегчить очистку указанного рекомбинантного белка, выступая как лиганд при аффинной очистке. Часто в векторах экспрессии гибридных белков сайт протеолитического расщепления вводят 45 в место соединения гибридного компонента и рекомбинантного белка, чтобы в дальнейшем сделать возможным разделение рекомбинантного белка и гибридного компонента при очистке гибридного белка. Такие ферменты и их последовательности когнатного распознавания включают Фактор Xa, тромбин и энтерокиназу. Типичные

векторы экспрессии гибридных белков включают pGEX («Pharmacia Biotech Inc»; Smith and Johnson, 1988, Gene 67:31-40), pMAL («New England Biolabs», Беверли, Массачусетс) и pRIT5 («Pharmacia», Пискатавэй, Нью-Джерси), которые объединяют глутатион-S-трансферазу (GST), Мальтоза-Е-связывающий белок или белок A, соответственно, с целевым рекомбинантным белком.

Примеры подходящих индуцильных векторов экспрессии не-гибридных белков в клетках E.coli включают pTrc (Amann et al., 1988, Gene 69:301-315) и pET 1 Id (Studier et al., p.60-89, In Gene Expression Technology: Methods in Enzymology vol.185. Academic Press, San Diego, CA, 1991). Экспрессия целевого гена с вектора pTrc основана на транскрипции

РНК-полимеразы хозяина с гибридного промотора trp-lac. Экспрессия целевого гена с вектора pET lid основана на транскрипции с гибридного промотора T7 gn10-lac, опосредуемой экспрессируемой параллельно вирусной РНК-полимеразой (T7 gn1). Указанная вирусная полимераза поставляется штаммами хозяина BL21 (DE3) или HMS174(DE3) из «резидентного» профага, содержащего ген T7 gnl под транскриptionным контролем промотора lacUV 5.

Одна из стратегий по максимизации экспрессии рекомбинантного белка в клетках E. Coli, состоит в том, чтобы экспрессировать белок в бактерии-хозяине со сниженной способностью к протеолитическому расщеплению рекомбинантного белка (Gottesman, p.119-128, In Gene Expression Technology: Methods in Enzymology vol.185, Academic Press, San Diego, CA, 1990). Другая стратегия состоит в том, чтобы изменить последовательность нуклеиновой кислоты, которую планируется ввести в вектор экспрессии, так, чтобы индивидуальные кодоны для каждой аминокислоты могли быть такими, какие использует E.coli (Wada et al., 1992, Nucleic Acids Res. 20:2111-2118). Такое изменение последовательностей нуклеиновых кислот согласно настоящему изобретению можно осуществить при помощи стандартных технологий синтеза ДНК.

Согласно другому варианту реализации вектором экспрессии является вектор экспрессии для клеток дрожжей. Примеры векторов для экспрессии у дрожжей S. cerevisiae включают pYEpSecl (Baldari et al., 1987, EMBO J. 6:229-234), pMFa (Kurjan and Herskowitz, 1982, Cell 30:933-943), pJRY88 (Schultz et al., 1987, Gene 54:113-123), pYES2 («Invitrogen Corporation», Сан-Диего, Калифорния) и pPicZ ((«Invitrogen Corporation», Сан-Диего, Калифорния).

В качестве альтернативы вектором экспрессии является вектор экспрессии на основе бакуловируса. Имеются векторы на основе бакуловируса для экспрессии белков в культуре клеток насекомых (например, клетки Sf 9), и они включают серии pAc (Smith et al., 1983, Mol. Cell Biol. 3:2156-2165) и серии pVL (Lucklow and Summers, 1989, Virology 170:31-39).

Согласно еще одному варианту реализации нуклеиновую кислоту согласно настоящему изобретению экспрессируют в клетках млекопитающих при помощи вектора экспрессии для клеток млекопитающих. Примеры векторов экспрессии для клеток млекопитающих включают pCDM8 (Seed, 1987, Nature 329:840) и pMT2PC (Kaufman et al., 1987, EMBO J. 6:187-195). При применении в клетках млекопитающих регуляторные функции указанных векторов экспрессии обеспечиваются вирусными регуляторными элементами. Например, часто применяемые промоторы получают из вируса полиомы, аденоовируса 2, цитомегаловируса и вируса обезьян 40. Информацию о других подходящих системах экспрессии для клеток и прокариот, и эукариот можно найти в главах 16 и 17 Sambrook et al., выше.

Согласно еще одному варианту реализации рекомбинантный вектор экспрессии для клеток млекопитающих способен к управляемой экспрессии указанной нуклеиновой

кислоты в конкретном типе клеток (например, для экспрессии указанной нуклеиновой кислоты применяют тканеспецифичные регуляторные элементы). Тканеспецифичные регуляторные элементы известны в технике. Неограничивающие примеры подходящих тканеспецифичных промоторов включают промотор альбумина (специфичный для печени; Pinkert et al., 1987, Genes Dev.1:268-277), промоторы, специфичные для лимфоидной ткани (Calame and Eaton, 1988, Adv. Immunol. 43:235-275), такие как промоторы рецепторов Т-клеток (Winoto and Baltimore, 1989, EMBO J. 8:729-733) и иммуноглобулинов (Banerji et al., 1983, Cell 33:729-740; Queen and Baltimore, 1983, Cell 33:741-748), нейрон-специфичные промоторы (e.g., например, промотор нейрофиламентов; Byrne and Ruddle, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:5473-5477), промоторы, специфичные для поджелудочной железы (Ediund et al., 1985, Science 230: 912-916) и промоторы, специфичные для молочных желез (например, промотор молочной сыворотки, Патент США №4873316 (включен в настоящую заявку посредством ссылки) и Заявка на Европейский патент №264166). Также рассматриваются промоторы, регулируемые стадиями развития, например, hox-промоторы мыши (Kessel and Gruss, 1990, Science 249:374-379) и промоторы α -фетопротеина (Camper and Tilghman, 1989, Genes Dev. 3:537-546).

Также согласно настоящему изобретению предложен рекомбинантный вектор экспрессии, содержащий молекулу ДНК согласно настоящему изобретению, 20 клонированную в указанный вектор экспрессии в антисмысловой ориентации. То есть, указанная молекула ДНК функционально связана с регуляторной последовательностью таким образом, чтобы была возможна экспрессия (путем транскрипции указанной молекулы ДНК) молекулы РНК, которая является антисмысловой к мРНК, кодирующей полипептид согласно настоящему изобретению. Можно выбрать регуляторные 25 последовательности, функционально связанные с нуклеиновой кислотой, клонированной в антисмысловой ориентации, которые регулируют непрерывную экспрессию молекулы указанной антисмысловой РНК в разных типах клеток, например, промоторы и/или энхансеры вирусов, или можно выбрать регуляторные последовательности, которые регулируют конститутивную, тканеспецифичную или специфичную для типа клеток 30 экспрессию антисмысловой РНК. Вектор экспрессии антисмысловой нуклеиновой кислоты может быть в форме рекомбинантной плазиды, фагмиды или ослабленного вируса, в которых антисмыловые нуклеиновые кислоты образуются под контролем высокоеффективной регуляторной области, активность которой может определяться 35 в зависимости от типа клеток, в которые вводят указанный вектор. Обсуждение регуляции экспрессии генов при помощи антисмыловых генов можно найти в Weintraub et al., 1986, Trends in Genetics, Vol.1(1).

Еще один аспект настоящего изобретения относится к клеткам-хозяевам, в которые вводят рекомбинантный вектор экспрессии согласно настоящему изобретению. В настоящей заявке термины «клетка-хозяин» и «рекомбинантная клетка-хозяин» 40 применяют взаимозаменяющими. Следует понимать, что такие термины относятся не только к клеткам конкретных субъектов, но и к потомству или потенциальному потомству таких клеток. Поскольку в последующих поколениях могут возникать определенные модификации либо вследствие мутаций, либо вследствие влияния окружающей среды, такое потомство может фактически не быть идентичным 45 родительским клеткам, тем не менее, они включены в указанный термин, когда его применяют в настоящей заявке.

Клеткой-хозяином может быть любая клетка прокариот (например, E.coli) или эукариот (например, клетки насекомых, дрожжей или млекопитающих).

ДНК-вектор можно ввести в клетки прокариот или эукариот посредством традиционных способов трансформации или трансфекции. В настоящей заявке термины «трансформация» и «трансфекция» должны относиться к целому ряду принятых в данной области техники технологий для введения чужеродной нуклеиновой кислоты

5 в клетку-хозяина, включая совместное осаждение с фосфатом кальция или хлоридом кальция, диэтиламиноэтил-декстрон-опосредованную трансфекцию, липофекцию или электропорацию. Подходящие способы трансформации или трансфекции клеток-хозяев можно найти в Sambrook, et al. (выше), и в других лабораторных руководствах.

Известно, что для стабильной трансфекции в клетках млекопитающих, в зависимости 10 от применяемых вектора экспрессии и технологии трансфекции, только небольшой процент клеток может интегрировать чужеродную ДНК в свой геном. Чтобы идентифицировать и отобрать такие интегранты, обычно в клетку-хозяин вводят ген, кодирующий селектируемый маркер (например, для устойчивости к антибиотикам) вместе с рассматриваемым геном. Примеры селектируемых маркеров включают 15 маркеры, которые придают устойчивость к лекарственным препаратам, таким как G418, гигромицин и метотрексат. Клетки, стабильно трансфицированные введенной нуклеиновой кислотой, можно идентифицировать посредством селекции на лекарственном препарате (например, клетки, у которых встроился ген селектируемого маркера, будут выживать, а другие клетки погибнут).

20 Клетку-хозяин согласно настоящему изобретению, такую как прокариотическая или эукариотическая клетка-хозяин в культуре, можно применять для получения полипептида, соответствующего маркеру согласно настоящему изобретению. Соответственно, согласно настоящему изобретению также предложены способы 25 получения полипептида, соответствующего маркеру согласно настоящему изобретению, с применением клетки-хозяина согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту реализации указанный способ включает культивирование клетки-хозяина согласно настоящему изобретению (в которую был введен рекомбинантный вектор экспрессии, кодирующий полипептид согласно настоящему изобретению) в подходящей среде такой, чтобы получить указанный маркер. Согласно другому варианту реализации 30 указанного способа также включает выделение указанного полипептида-маркера из указанной среды или клетки-хозяина.

Клетки-хозяева согласно настоящему изобретению также можно применять для 35 получения трансгенных животных, отличных от людей. Например, согласно одному варианту реализации клеткой-хозяином согласно настоящему изобретению является оплодотворенный ооцит или эмбриональная стволовая клетка, в которую была введена последовательность, кодирующая полипептид, соответствующий маркеру согласно настоящему изобретению. Затем такие клетки-хозяева можно применять для создания трансгенных животных, отличных от людей, у которых в геном будет введена экзогенная 40 последовательность, кодирующая белок-маркер согласно настоящему изобретению, или гомологичных рекомбинантных животных, у которых эндогенный ген (гены), кодирующий полипептид, соответствующий маркеру согласно настоящему изобретению, будет изменен. Такие животные применимы для изучения функции и/или активности полипептида, соответствующего маркеру согласно настоящему изобретению, для 45 идентификации и/или оценки модуляторов полипептида, соответствующего маркеру согласно настоящему изобретению, а также для доклинических исследований терапевтических или диагностических молекул, для открытия или оценки маркеров, например, открытия или оценки терапевтических или диагностических маркеров, или в качестве имитаторов для оценки эффективности и специфичности.

В настоящей заявке термин «трансгенное животное» относится к отличному от человека животному, такому как грызун, например, крыса или мышь, причем одна или более клеток указанного животного содержит трансген. Другие примеры трансгенных животных включают низших приматов, овец, собак, коров, коз, куриц, амфибий и др.

- 5 Трансген - это экзогенная ДНК, которая интегрирована в геном клетки, из которой развивается трансгенное животное, и которая сохраняется в геноме зрелого животного, управляя экспрессией кодируемого указанным геном продукта в одном или нескольких типах клеток или тканей указанного трансгенного животного. В настоящей заявке термин «гомологичное рекомбинантное животное» относится к животному, отличному
 10 от человека, такому как млекопитающее, например, мышь, у которого эндогенный ген был изменен посредством гомологичной рекомбинации между эндогенным геном и молекулой экзогенной ДНК, введенной в клетку указанного животного, например, эмбриональную клетку указанного животного, перед развитием этого животного.
 15 Также в понятие «трансгенные животные» входят трансгенные животные, такие как описаны, например, у Chan I.T., et al. (2004) J Clin Invest. 113(4):528-38 and Chin L. et al (1999) Nature 400(6743):468-72.

Трансгенное животное согласно настоящему изобретению можно получить путем введения нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид, соответствующий маркеру согласно настоящему изобретению, в пронуклеус оплодотворенного ооцита, например,
 20 путем микроинъекции, инфицирования ретровирусом, и дать указанному ооциту развиться в организме псевдобеременной самки, которой приживили данный ооцит. Также в трансген можно включать инtronные последовательности и сигнал полиаденилирования, чтобы повысить эффективность экспрессии указанного трансгена. С трансгеном можно функционально связывать тканеспецифичные регуляторные
 25 последовательности для управления экспрессией полипептида согласно настоящему изобретению в конкретных клетках. Способы генерирования трансгенных животных посредством манипуляций и микроинъекций на зародышах, в частности таких животных, как мыши, стали традиционными в технике и описаны, например, в Патенте США №4736866 (включен в настоящую заявку посредством ссылки) и 4870009 (включен в
 30 настоящую заявку посредством ссылки), в Патенте США №4873191 (включен в настоящую заявку посредством ссылки) и у Hogan, Manipulating the Mouse Embryo, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986. Аналогичные способы применяют для получения других трансгенных животных. Трансгенных животных-основателей можно идентифицировать по наличию трансгена в их геноме и/или по
 35 экспрессии мРНК, кодирующей указанный трансген в тканях или клетках указанных животных. Затем трансгенных животных-основателей можно применять для выведения дополнительных животных, несущих указанный трансген. Кроме того, трансгенных животных, несущих указанный трансген, можно также скрещивать с другими трансгенными животными, несущими другие трансгены.

- 40 Для получения гомологичных рекомбинантных животных готовят вектор, который содержит по меньшей мере часть гена, кодирующего полипептид, соответствующий маркеру согласно настоящему изобретению, в котором была сделана делеция, вставка или замена для изменения, например, для нарушения функции, указанного гена. Согласно еще одному варианту реализации указанный вектор конструируют так, что при
 45 гомологичной рекомбинации, функция эндогенного гена нарушается (например, он больше не кодирует функциональный белок; также называют «нокаут-вектором»). В качестве альтернативы, указанный вектор можно сконструировать так, что при гомологичной рекомбинации, эндогенный ген мутирует или изменяется другим образом,

но все еще кодирует функциональный белок (например, может изменяться регуляторная область, расположенная выше, что приводит к изменению экспрессии эндогенного белка). В векторе гомологичной рекомбинации измененная часть гена flankирована на его 5' и 3'-концах дополнительной нуклеиновой кислотой гена, что делает возможной 5 гомологичную рекомбинацию между экзогенным геном, переносимым указанным вектором, и эндогенным геном в эмбриональной стволовой клетке. Дополнительные flankирующие последовательности нуклеиновых кислот должны обладать достаточной длиной для успешной гомологичной рекомбинации с эндогенным геном. Обычно в 10 указанный вектор включают ДНК из нескольких тысяч пар оснований (как на 5', так и на 3'-конце) (описание векторов гомологичной рекомбинации см., например, у Thomas and Capocchi, 1987, Cell 51:503). Указанный вектор вводят в линию эмбриональных стволовых клеток (например, посредством электропорации), и отбирают клетки, в которых введенный ген подвергся гомологичной рекомбинации с эндогенным геном (см., например, Li et al., 1992, Cell 69:915). Отобранные клетки затем инъектируют в 15 зародышевый пузырь животного (например, мыши) с целью получения агрегационных химер (см. например, Bradley, Teratocarcinomas and Embryonic Stem Cells: A Practical Approach, Robertson, Ed., IRL, Oxford, 1987, pp.113-152). Затем химерный эмбрион можно имплантировать в организм псевдодобеременной самки, и дать эмбриону прижиться. Потомство, содержащее гомологично рекомбинированную ДНК в своих эмбриональных 20 клетках, можно применять для воспроизведения животных, у которых все клетки организма будут содержать гомологично рекомбинированную ДНК вследствие эмбрионального переноса трансгена. Способы конструирования векторов гомологичной рекомбинации и гомологичные рекомбинантные животные описаны более подробно у Bradley (1991) Current Opinion in Bio/Technology 2:823-829 и в Публикациях РСТ № WO 25 90/11354 (включена посредством ссылки), WO 91/01140 (включена посредством ссылки), WO 92/0968 (включена посредством ссылки) и WO 93/04169 (включена посредством ссылки).

Согласно другому варианту реализации можно получить трансгенных животных, отличных от людей, которые будут содержать избранные системы, создающие 30 возможность регулируемой экспрессии указанного трансгена. Один пример такой системы - это система на основе рекомбиназы cre/loxP бактериофага P1. Описание системы рекомбиназы cre/loxP можно найти, например, у Lakso et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:6232-6236. Другой пример системы на основе рекомбиназы - это система на основе рекомбиназы FLP *Saccharomyces cerevisiae* (O'Gorman et al., 1991, Science 251:1351-1355). Если систему на основе рекомбиназы cre/loxP применяют для 35 регулирования экспрессии трансгена, требуются животные, содержащие трансгены, кодирующие и рекомбиназу Cre, и выбранный белок. Таких животных можно получить посредством конструирования «двойных» трансгенных животных, например, путем скрещивания двух трансгенных животных, одно из которых содержит трансген, 40 кодирующий выбранный белок, а другое - трансген, кодирующий рекомбиназу.

Клоны трансгенных животных, отличных от людей, описываемые в настоящей заявке, также можно получить в соответствии со способами, описанными у Wilmut et al. (1997) Nature 385:810-813 и в Публикациях заявок РСТ № WO 97/07668 (включена посредством ссылки) и WO 97/07669 (включена посредством ссылки).

45 V. Примеры наборов

Набором является любое изделие (например, пакет или контейнер), включающий по меньшей мере один реагент, например, зонд для специфического определения маркера согласно настоящему изобретению, изделие, которое предполагается рекламировать,

распространять и продавать как устройство для осуществления способов согласно настоящему изобретению. Когда композиции, наборы и способы согласно настоящему изобретению применяют для осуществления способов согласно настоящему изобретению, мутированные гены ALK и/или продукты указанных генов (например,

- 5 маркеры, указанные в Таблице 1) согласно настоящему изобретению можно выбирать таким образом, чтобы положительный результат удавалось получить по меньшей мере приблизительно у 20%, по меньшей мере приблизительно у 40%, по меньшей мере приблизительно у 60%, по меньшей мере приблизительно у 80%, по меньшей мере приблизительно у 90%, по меньшей мере приблизительно у 95%, по меньшей мере
- 10 приблизительно у 99% или по меньшей мере приблизительно у 100% субъектов, страдающих раком определенной стадии, степени, гистологического типа или доброкачественной/предраковой/злокачественной природы. Согласно некоторым вариантам реализации указанный маркер или спектр маркеров согласно настоящему изобретению можно выбрать так, чтобы достигнуть PPV (прогностическая ценность
- 15 положительного результата) выше, чем приблизительно 10% для популяции в целом (например, в совокупности со специфичностью анализа более 99,5%).

Когда в композициях, наборах и способах согласно настоящему изобретению применяют множество мутированных генов ALK и/или продуктов указанных генов (например, маркеры, указанные в Таблице 1) согласно настоящему изобретению,

- 20 количество, структура и/или активность каждого маркера или уровень экспрессии, или число копий можно сравнивать с нормальными количеством, структурой и/или активностью каждого из указанного множества маркеров или с уровнем экспрессии, или с числом копий в пробах того же типа от субъектов, не страдающих раком, либо в одной реакционной смеси (т.е., с применением реагентов, таких как разные
- 25 флуоресцентные зонды, для каждого маркера) или в индивидуальных реакционных смесях, соответствующих одному или более мутированным генам ALK и/или продуктам указанных генов (например, маркеры, указанные в Таблице 1). Если применяют множество мутированных генов ALK и/или продуктов указанных генов (например, маркеры, указанные в Таблице 1), можно применять или идентифицировать 2, 3, 4, 5,
- 30 6, 7, 8, 9, 10 или более индивидуальных маркеров.

Настоящее изобретение включает композиции, наборы и способы анализа раковых клеток в пробе (например, архивные образцы тканей или пробы, взятые у субъекта). Указанные композиции, наборы и способы по существу те же, которые были описаны выше, за исключением того что при необходимости указанные композиции, наборы и

- 35 способы адаптируют к применению в определенных типах проб.

Также настоящее изобретение включает набор для оценки присутствия раковых клеток, обладающих или вероятно обладающих чувствительностью к ингибиторам ALK (например, в такой пробе, как проба, взятая у субъекта). Указанный набор может включать один или более реагентов, позволяющих идентифицировать мутированные гены ALK и/или продукты указанных генов (например, маркеры, указанные в Таблице 1) согласно настоящему изобретению, например, специфически связывающихся с нуклеиновой кислотой или полипептидом, соответствующими мутированным генам ALK и/или продуктам указанных генов (например, маркерам, указанным в Таблице 1) согласно настоящему изобретению. Подходящие реагенты для связывания с полипептидом, соответствующим маркеру согласно настоящему изобретению, включают антитела, производные антител, фрагменты антител и подобные. Подходящие реагенты для связывания с нуклеиновой кислотой (например, геномной ДНК, мРНК, сплайсированной мРНК, кДНУ или подобной) включают комплементарные

нуклеиновые кислоты. Например, реагенты на основе нуклеиновых кислот могут включать олигонуклеотиды (меченные или немеченные), иммобилизованные на субстрате, меченные олигонуклеотиды, не связанные с субстратом, пары праймеров для ПЦР, зонды типа «молекулярных маяков» и подобные. Согласно некоторым 5 вариантам реализации указанные наборы могут включать реагенты, применимые для осуществления способов, описываемых в настоящей заявке, таких как способы, включающие по меньшей мере одну пару праймеров, распознающих и гибридизующихся с участками нуклеиновой кислоты, окружающими по меньшей мере один участок нуклеиновой кислоты, содержащий по меньшей мере одну мутацию из приведенных в 10 таблице 1, и средства определения амплифицированной целевой нуклеиновой кислоты на присутствие указанной мутации.

Набор согласно настоящему изобретению может необязательно включать дополнительные компоненты, применимые при осуществлении способов согласно настоящему изобретению. В качестве примера, указанный набор может включать 15 жидкости (например, SSC буфер), подходящие для отжига комплементарных нуклеиновых кислот или для связывания антитела с белком, с которым оно специфически связывается, одну или более ячеек для проб, инструкцию, в которой описано осуществление способа согласно настоящему изобретению, пробу, содержащую нормальные клетки, пробу, содержащую раковые клетки, и подобное.

20 Набор согласно настоящему изобретению может включать реагент, применимый при определении уровня белка или активности белка-маркера. Согласно еще одному варианту реализации набор согласно настоящему изобретению может включать реагент для определения изменений в структуре маркера, например, присутствия мутации.

VI. Предсказательная медицина

25 Также настоящее изобретение относится к области предсказательной медицины, в которой для целей прогнозирования применяют диагностические пробы, фармакогеномику и мониторинг клинических исследований, чтобы затем производить профилактику в индивидуальном порядке. Соответственно, один аспект настоящего изобретения относится к пробам для определения количества, структуры и/или 30 активности полипептидов или нуклеиновых кислот, соответствующих одному или более маркерам согласно настоящему изобретению, с целью определения, будет ли субъект, страдающий раком или с риском развития ракового заболевания, с большей вероятностью отвечать на лечение на основе ингибиторов ALK.

Соответственно, один аспект настоящего изобретения относится к способу 35 определения, есть ли вероятность того, что субъект с раком будет реагировать на лечение ингибитором ALK. Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к способу прогнозирования течения заболевания. Согласно еще одному аспекту указанный способ относится к способу прогнозирования вероятности значимого явления в течении указанного заболевания. Согласно некоторым вариантам реализации 40 указанный способ включает определение биологического маркера или сочетания биологических маркеров, ассоциированных с чувствительностью к лечению ингибитором ALK (например, мутанты ALK), как описано в настоящей заявке, и определение, вероятно ли, что указанный субъект будет отвечать на лечение указанным ингибитором ALK.

Согласно некоторым вариантам реализации указанные способы включают 45 цитогенетический скрининг проб тканей, взятых у пациента, у которого был диагностирован или предполагается рак (например, имеют место симптомы рака) с целью определения мутантов ALK (например, тех, которые описаны в Таблице 1).

Результаты указанного скрининга и их интерпретация позволяют прогнозировать

ответ пациента на лечение ингибиторами ALK (например, PF-02341066 и/или PDD). В соответствии с настоящим изобретением присутствие мутанта ALK позволяет прогнозировать, что лечение ингибиторами ALK (например, PF-02341066 и/или PDD) принесет более выраженную терапевтическую пользу в отношении указанных раковых

5 клеток по сравнению с пациентами, не содержащими мутантов ALK.

Согласно одному варианту реализации способы согласно настоящему изобретению включают осуществление контакта пробы ДНК, например, пробы, содержащей эмбриональную и/или соматическую ДНК, такой как проба хромосом, полученная из клеток, выделенных у пациента, с полинуклеотидными зондами, которые специфичны

10 и гибридизуются при строгих условиях с геномной ДНК в областях хромосом, ассоциированных с цитогенетическими аномалиями (например, мутации ALK,

описываемые в настоящей заявке), в целях определения присутствия или отсутствия одной или более аномалий (например, мутаций) в клетках указанного пациента.

Результаты такого анализа позволяют прогнозировать вероятность ответа указанного

15 пациента на лечение лекарственными препаратами, в частности агентами, которые ингибируют ALK (например, PF-02341066 и/или PDD).

Согласно еще одному варианту реализации течение заболевания оценивают посредством измерения времени между значимыми явлениями и в течение заболевания пациента, причем указанный показатель позволяет прогнозировать, будет ли у пациента

20 длительное течение заболевания. Согласно еще одному варианту реализации значимое явление - это прогрессирование от первичной постановки диагноза до летального исхода. Согласно еще одному варианту реализации значимое явление - это прогрессирование от первичной постановки диагноза до метастазирования опухоли.

Согласно еще одному варианту реализации значимое явление - это прогрессирование

25 от первичной постановки диагноза до рецидива. Согласно еще одному варианту реализации значимое явление - это прогрессирование от метастазирования опухоли до летального исхода. Согласно еще одному варианту реализации значимое явление - это прогрессирование от метастазирования опухоли до рецидива. Согласно еще одному варианту реализации значимое явление - это прогрессирование от рецидива до

30 летального исхода. Согласно некоторым вариантам реализации течение заболевания оценивают относительно показателя общей выживаемости, времени до прогрессирования и/или применяя критерии RECIST или другие критерии ответа.

Согласно некоторым вариантам реализации создают заранее установленный показатель, разделяя выборку пациентов по меньшей мере на две подгруппы. Согласно

35 некоторым вариантам реализации количество подгрупп составляет две, так чтобы выборку пациентов разделить на подгруппу пациентов, содержащих мутанты ALK, и подгруппу пациентов, не содержащих мутантов ALK. Согласно некоторым вариантам реализации статус мутантов ALK у субъекта сравнивают либо с подгруппой, содержащей мутанты ALK, либо с подгруппой, не содержащей мутанты ALK; если указанный пациент

40 содержит мутанты ALK, то он маловероятно будет отвечать на лечение ингибитором ALK (например, PF-02341066 и/или PDD), и/или у указанного пациента будет длительное течение заболевания. Согласно некоторым вариантам реализации число подгрупп больше двух, включая, без ограничений, три подгруппы, четыре подгруппы, пять подгрупп и шесть подгрупп, в зависимости от ранжирования прогнозируемой

45 эффективности ингибитора ALK, коорелирующей с конкретными мутантами ALK.

Согласно некоторым вариантам реализации вероятность ответа на лечение оценивают относительно показателя общей выживаемости, времени до прогрессирования и/или применяя критерии RECIST. Согласно некоторым вариантам реализации ингибитором

ALK является PF-02341066 и/или PDD.

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к способу определения, с какой вероятностью субъект с положительным по мутантам ALK раком будет отвечать на лечение ингибитором ALK например, PF-02341066 и/или PDD), и/или насколько длительным будет течение заболевания. Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к способу прогнозирования течения заболевания у субъекта с положительным по мутантам ALK раком. Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к способу прогнозирования вероятности значимого явления у субъекта с положительным по мутантам ALK раком.

10 1 Способы определения мутантов ALK

Способы оценки мутированных генов ALK и/или продуктов указанных генов (например, маркеров, указанных в Таблице 1) хорошо известны специалистам в данной области техники, включая способы анализа на основе гибридизации. Например, один из способов оценки числа копий кодирующей нуклеиновой кислоты в пробе включает

15 применение Саузерн-Блоттинга. При Саузерн-Блоттинге геномную ДНК (обычно фрагментированную и разделенную на геле в ходе электрофореза) гибридизуют с зондом, специфическим для целевой области. Сравнение интенсивности сигнала гибридизации от зонда для целевой области и сигнала от контрольного зонда, полученного при анализе нормальной геномной ДНК (например, неамплифицированной

20 части тех же или родственных клетки, ткани, органа и др.) позволяет определить присутствие/отсутствие и относительное число копий целевой нуклеиновой кислоты. В качестве альтернативы для оценки числа копий кодирующей нуклеиновой кислоты в пробе можно применять Нозерн-блоттинг. При Нозерн-блоттинге мРНК гибридизуют с зондом, специфичным к целевой области. Сравнение интенсивности сигнала

25 гибридизации от зонда для целевой области и сигнала от контрольного зонда, полученного при анализе нормальной мРНК (например, неамплифицированной части тех же или родственных клетки, ткани, органа и др.) позволяет определить присутствие/отсутствие и относительное число копий целевой нуклеиновой кислоты.

Альтернативным средством определения числа копий является гибридизация *in situ*

30 (например, Angerer (1987) Meth. Enzymol 152: 649). Обычно гибридизация *in situ* включает следующие этапы: (1) фиксацию ткани или биологической структуры, которые требуется анализировать; (2) обработка указанной биологической структуры перед гибридизацией для увеличения доступности целевой ДНК и снижения неспецифического связывания; (3) гибридизация смеси нуклеиновых кислот с нуклеиновой кислотой в указанной

35 биологической структуре или ткани; (4) отмывка после гибридизации с целью удаления фрагментов нуклеиновых кислот, не связавшихся при гибридизации и (5) определение гибридизованных фрагментов нуклеиновых кислот. Реагент, применяемый на каждом из перечисленных этапов, и условия варьируют в зависимости от конкретной области применения.

40 Примеры проб на основе гибридизации включают традиционные способы «прямых зондов», такие как Саузерн-Блоттинг или гибридизация *in situ* (например, FISH и FISH плюс SKY/спектральное кариотипирование/), и способы «сравнительных зондов», такие как сравнительная геномная гибридизация (CGH), например, СОН на основе кДНК или на основе олигонуклеотидов, но не ограничиваясь ими. Указанные способы можно *45* применять в широком спектре форматов, включая способы со связанным субстратом (например, на мемbrane или стекле) или подходы на основе матриц, но не ограничиваясь ими.

Согласно одному аспекту применяют FISH. Пробы клеток отбирают у пациентов в

соответствии со способами, хорошо известными в технике, чтобы протестировать их при помощи способов цитогенетического исследования, известных в технике, например, посредством способа FISH. Согласно одному варианту реализации FISH можно проводить в соответствии с системой Vysis™ («Abbott Molecular»), протоколы производителя которой включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Применяют зонды, которые содержат сегменты ДНК, по существу комплементарные последовательности оснований в ДНК, существующих в разных частях хромосом. Примеры зондов, применимых согласно настоящему изобретению, а также процедура мечения и гибридизации зондов с пробами описаны в двух Патентах США, выданных компании «Vysis, Inc.» - №5491224 (включен в настоящую заявку посредством ссылки) и 6277569224 (включен в настоящую заявку посредством ссылки) авторам Bittner, et al.

Хромосомные зонды содержат обычно от 50 до 10^5 нуклеотидов. Более длинные зонды обычно состоят из более мелких фрагментов приблизительно от 100 до 15 приблизительно 500 нуклеотидов длиной. В продаже существуют зонды, которые гибридизуются с центромерной ДНК и локус-специфичной ДНК, например у компании «Vysis, Inc.» (Даунерз Грув, Иллинойс), «Molecular Probes, Inc.» (Юджин, Орегон) или у компании «Cytocell» (Оксфордшир, Соединенное Королевство). В качестве альтернативы, зонды можно получить не из коммерческих источников, создав их из хромосомной или геномной ДНК посредством стандартных технологий. Например, источники ДНК, которые можно применять, включают геномную ДНК, клонированные последовательности ДНК, гибриды соматических клеток, которые содержат одну хромосому или часть одной хромосомы (например, хромосому человека) вместе с нормальным набором хромосом хозяина, и хромосомы, очищенные при помощи проточной цитометрии или микродиссекции. Рассматриваемую область можно выделить посредством клонирования или посредством сайт-специфичной амплификации с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР). Например, см. Nath and Johnson, Biotechnic Histochem., 1998, 73(1):6-22, Wheeless et al., Cytometry 1994, 17:319-326, и Патент США №5 491 224 (включен в настоящую заявку посредством ссылки).

Зонды, которые предполагается применять, гибридизуют со специфической областью хромосомы в целях определения, присутствует ли в данной области цитогенетическая аномалия. Одним типом цитогенетических аномалий является делеция. Хотя могут возникать делеции одной или более целых хромосом, обычно делеции касаются утраты части одной или более хромосом. Если целая область хромосомы, которая содержится в зонде, делегирована из клетки, гибридизации такого зонда с ДНК из указанной клетки в норме происходит не будет, и на данной хромосоме сигнала не будет. Если область хромосомы, которая частично содержится в зонде, из клетки делегирована, гибридизации такого зонда с ДНК из указанной клетки все же может происходить, но сигнал будет меньше. Например, утрату сигнала сравнивают с гибридизацией зонда с ДНК из контрольных клеток, которые не содержат генетических аномалий, на определение которых направленные указанные зонды. Согласно некоторым вариантам реализации анализируют сигнал по меньшей мере в 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 или более клетках для определения присутствия указанной цитогенетической аномалии.

Цитогенетические аномалии, которые требуется определять, могут включать нереципрокные транслокации, внутрихромосомные инверсии, точечные мутации, делеции, изменение числа копий генов, изменение уровня экспрессии генов и эмбриональные мутации, но не ограничиваются ими. В частности, одним типом цитогенетических аномалий является дупликация. Дупликации могут охватывать целые

хромосомы или области, меньшие чем целая хромосома. Если область хромосомы, которая содержится в зонде, в клетке дуплицирована, гибридизация такого зонда с ДНК из указанной клетки в норме будет приводить к получению по меньшей мере еще одного сигнала по сравнению с количеством сигналов, регистрируемых в контрольных 5 клетках без аномалии в области хромосомы, содержащейся в указанном зонде. На самом деле можно применять любые зонды, которые позволяют определять хромосому человека 2р23 или ее ортолог, или любую область хромосомы, содержащую транслокацию с геном ALK в 2р23 или его ортологом. Подходящие зонды хорошо известны в технике (например, продаются компанией «Vysis, Inc.» ((Даунерз Грув, 10 Иллинойс)).

К хромосомным зондам присоединяют метки так, чтобы можно было определять указанную область хромосомы, с которой они гибридизуются. Обычно зонды метят непосредственно флуорофором - органической молекулой, которая флуоресцирует после поглощения света с меньшей длиной волны/большой энергией. Указанный 15 флуорофор позволяет визуализировать указанный зонд без вторичной молекулы-детектора. После ковалентного присоединения флуорофора к нуклеотиду, указанный нуклеотид можно непосредственно включить в указанный зонд при помощи стандартных технологий, таких как ник-трансляция, случайное примирение и ПЦР-мечение. В качестве альтернативы, нуклеотиды дезоксицитидина в указанном зонде 20 можно переаминировать с линкером.

Затем указанный флуорофор ковалентно присоединяют к переаминированным нуклеотидам дезоксицитидина. См. Патент США №5491224 (включен в настоящую заявку посредством ссылки).

В Патенте США №5491224 описано мечение зондов, при котором несколько остатков 25 цитозина, содержащих флуоресцентную метку, ковалентно связывается с ним. Число оснований цитозина с флуоресцентной меткой достаточно для того, чтобы генерировать различимый флуоресцентный сигнал, тогда как отдельные меченные таким образом сегменты ДНК по существу сохраняют свои свойства специфического комплементарного 30 связывания (гибридизации) в отношении хромосомы или области хромосомы, которые требуется определять. Такие зонды получают путем взятия сегмента немеченого ДНК-зонда, переаминирования с применением линкерной группы нескольких нуклеотидов дезоксицитидина в указанном сегменте, ковалентного связывания флуоресцентной 35 метки по меньшей мере с частью переаминированных оснований дезоксицитидина. Также к зондам можно присоединить метку посредством ник-трансляции, мечения 40 случайными праймерами или ПЦР-мечения. Мечение проводят с применением нуклеотидов, либо меченых флуоресцентной меткой (прямое мечение), либо меченых гаптенами (непрямое мечение). Репрезентативные, не ограничивающие, примеры меток включают АМКА-6-дУТФ (аминометилкумаринацетат-6-дезоксиуридин-трифосфат), КаскадБлю-4-дУТФ, флуоресцеин-12-дУТФ, родамин-6-дУТФ, Су3-6-дУТФ, Су5-6- 45 дУТФ, Биотин(БИО)-11-дУТФ, дигоксигенин(ДИГ)-11-дУТФ или динитрофенил-(ДНФ)-11-дУТФ.

Также можно проводить непрямое мечение зондов с применением биотина или 45 дигоксигенина или мечение радиоактивными изотопами, такими как $^{32}\text{Ри}$ $^{3\text{H}}$, хотя для визуализации указанных зондов требуются вторичные молекулы-детекторы или последующая обработка. Например, зонд, меченный биотином, можно определять по авидину, конъюгированному с детектируемым маркером. Например, авидин можно конъюгировать с ферментным маркером, таким как щелочная фосфатаза или пероксидаза хрена. Ферментные маркеры можно определять в стандартных

колориметрических реакциях с применением субстрата и/или катализатора для указанного фермента. Катализаторы для щелочной фосфатазы включают 5-бром-4-хлор-3-индолилфосфат и нитросиний тетразолий. В качестве катализатора для пероксидазы хрена можно применять диаминобензоат.

- 5 Зонды также можно приготовить таким образом, чтобы флуоресцентная или другая метка не были частью ДНК до гибридизации или во время нее, а добавлялась после гибридизации, чтобы определять зонд, гибридизованный с хромосомой. Например, можно применять зонды, которые содержат антигенные молекулы, включенные в указанную ДНК. После гибридизации такие антигенные молекулы определяют при
- 10 помохи специфических антител, реагирующих с указанными антигенными молекулами. Такие антитела могут сами по себе входить в состав флуорохрома, или их можно определять при помохи вторичного антитела с присоединенным флуорохромом.

Обработанный или модифицированный ДНК-зонд, как правило, очищают в целях удаления непрореагировавших, остаточных продуктов (например, молекул

- 15 флуорохрома, не включенных в ДНК) перед применением для гибридизации.

Перед гибридизацией хромосомные зонды денатурируют в соответствии со способами, хорошо известными в технике. В общем, этапы гибридизации включают добавление избытка блокирующей ДНК к композиции меченного зонда, осуществление контакта блокированной композиции зонда при условиях гибридизации с областью хромосомы,

- 20 которую требуется определить, например, в препарате, где указанная ДНК была денатурирована, отмывку негибридизованного зонда и определение связывания композиции зонда с указанной хромосомой или областью хромосомы.

Зонды гибридизуют или отжигают с хромосомной ДНК при гибридизующих условиях. Термин «гибридизующие условия» обозначает условия, которые облегчают отжиг

- 25 между зондом и целевой хромосомной ДНК. Поскольку отжиг разных зондов может варьировать в зависимости от длины зонда, концентрации оснований и подобных факторов, отжиг облегчают путем варьирования концентрации зонда, температуры гибридизации, концентрации солей и других факторов, хорошо известных в технике.

Условия гибридизации модифицируют для облегчения гибридизации путем

- 30 варьирования концентраций, состава оснований, сложности и длины зондов, а также концентрации солей, температур и длительности инкубации. Например, гибридизацию *in situ* обычно проводят в буфере для гибридизации, содержащем 1-2x SSC, 50-65% формамида и блокирующую ДНК для подавления неспецифической гибридизации. Обычно условия гибридизации, описанные выше, включают температуру
- 35 приблизительно 25°-55°C, и длительности инкубации от приблизительно 0,5 часов до приблизительно 96 часов.

Неспецифическое связывание хромосомных зондов с ДНК вне целевой области можно удалить посредством серии отмывок. Температуру и концентрацию солей при каждой отмывке вартируют под контролем строгости промывки. Например, для условий

- 40 высокой строгости отмывки можно проводить при приблизительно от 65°C приблизительно до 80°C, с применением 0,2x до приблизительно 2x SSC и от приблизительно 0,1% до приблизительно 1% неионного детергента, такого как Нонидет P-40 (NP40). Строгость можно снизить, уменьшив температуру отмывки или увеличив концентрацию соли в растворе для отмывки. Согласно некоторым способам применения
- 45 необходимо блокировать способность к гибридизации повторяющихся последовательностей. Так, согласно некоторым вариантам реализации для блокирования неспецифической гибридизации применяют тРНК, геномную ДНК человека или Cot-I ДНК.

После отмывки указанному препарату дают стечь и сушат на воздухе, затем на препарат наносят среду для заливки, контр-краситель, такой как ДАПИ (4,6-диамино-2-фенилиндол дигидрохлорид) и накрывают покровным стеклом. Препараты можно просматривать сразу же или хранить при -20°C до проведения анализа.

- 5 Для флуоресцентных зондов, применяемых при технологии флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), флуоресценцию можно анализировать на флуоресцентном микроскопе, оснащенном соответствующим фильтром для каждого флуорофора, или применяя наборы двух- или трехполосных фильтров для наблюдения нескольких флуорофоров. Например, см. Патент США №5776588 (включен в настоящую заявку посредством ссылки).
- 10 В качестве альтернативы для анализа характера гибридизации указанных хромосомных зондов можно применять такие технологии, как проточная цитометрия. FISH можно применять для определения числа копий хромосом или реаранжировки областей хромосом. Указанные зонды гибридизуются, или связываются с комплементарной ДНК и, поскольку они содержат флуоресцентные метки,
- 15 исследователи могут увидеть локализацию таких последовательностей ДНК при помощи флуоресцентного микроскопа. В отличие от большинства других технологий, применяемых для исследования хромосом, для которых требуется, чтобы клетки активно делились, FISH также можно проводить на неделяющихся клетках, что делает данную процедуру весьма универсальной. Следовательно, FISH можно проводить с применением
- 20 клеток в интерфазе, или клеток в метафазе клеточного цикла. Многие технологии, включающие анализ FISH, описаны в Патенте США №5477841 (включен в настоящую заявку посредством ссылки), выданном Gray и Pinkel.

Результаты FISH можно интерпретировать путем сравнения с контрольными клетками, о которых известно, что они не содержат специфической цитогенетической аномалии, на определение которой направлен данный зонд. Характер FISH гибридизации между указанным зондом и ДНК из контрольных клеток сравнивают с гибридизацией того же зонда с ДНК из клеток, которые подвергаются исследованию или анализу на присутствие специфической цитогенетической аномалии. Когда зонд разрабатывают для определения делеции хромосомы или области хромосомы, обычно гибридизация зонда с ДНК из тестируемых клеток менее выражена, чем с ДНК из контрольных клеток. Обычно в тестируемых клетках сигнал от зонда отсутствует, что указывает на утрату области хромосомы, с которой в норме гибридизуется указанный зонд. Когда зонд разрабатывают для определения дупликации или добавления хромосомы, обычно гибридизация зонда с ДНК из тестируемых клеток выражена сильнее, чем с ДНК из

- 30 контрольных клеток. Обычно в клетках добавляется определенный сигнал от зонда, который указывает на присутствие дополнительной области хромосомы, с которой в норме гибридизуется указанный зонд.

При осуществлении способов CGH к первому набору нуклеиновых кислот (например, из пробы, например, вероятная опухоль) присоединяют первую метку, а ко второму набору нуклеиновых кислот (например, контроль, например, из здоровой клетки/ткани) присоединяют вторую метку. Отношение гибридизации указанных нуклеиновых кислот определяют по соотношению связывания двух (первой и второй) меток с каждым волокном в указанной матрице. Там, где есть делеции или умножение хромосом, будут определяться различия в отношении сигналов от двух указанных меток, и указанное 45 отношение будет служить показателем числа копий. Матричную CGH также можно проводить с одноцветным мечением (в противоположность мечению контрольной пробы и пробы из вероятной опухоли двумя разными красителями и их смешиванию перед гибридизацией, что приводит к отношению, связанному с конкурентной

гибридизацией зондов на указанным матрицах). При CGH с одним красителем контроль метят и гибридизуют с одной матрицей, и считывают абсолютный сигнал, а пробы из вероятной опухоли метят и гибридизуют со второй матрицей (с идентичным содержанием), и считывают абсолютный сигнал. Различие в числе копий рассчитывают

5 на основании абсолютных сигналов от двух указанных матриц.

Протоколы гибридизации, подходящие для применения совместно со способами согласно настоящему изобретению, описаны, например, у Albertson (1984) EMBO J. 3: 1227-1234; Pinkel (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 9138-9142; EPO Pub. No. 430,402; Methods in Molecular Biology, Vol.33: In situ Hybridization Protocols, Choo, ed., Humana Press,

10 Totowa, N.J. (1994), etc. Согласно одному варианту реализации, применяют протокол гибридизации Pinkel, et al. (1998) Nature Genetics 20: 207-211, или Kallioniemi (1992) Proc. Natl Acad Sci USA 89:5321-5325 (1992). Матричная CGH описана в Патенте США №6455258, содержание каждого из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки.

15 Согласно еще одному варианту реализации для измерения присутствия/отсутствия и числа копий можно применять анализ, основанный на амплификации. При таком основанном на амплификации анализе последовательности нуклеиновых кислот выступают в качестве матрицы в реакции амплификации (например, полимеразной цепной реакции (ПЦР)). При количественной амплификации количество продукта 20 амплификации должно быть пропорционально количеству матрицы в исходной пробе. Сравнение с соответствующими контролями, например, здоровой тканью, позволяет оценить число копий.

Способы «количественной» амплификации хорошо известны специалистам в данной области техники. Например, количественная ПЦР включает одновременную совместную 25 амплификацию известного количества контрольной последовательности с применением тех же праймеров. Это позволяет получить внутренний стандарт, который можно применять для калибровки реакции ПЦР. Подробные протоколы количественной ПЦР приведены у Innis, et al. (1990) PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications, Academic Press, Inc. N.Y.). Измерение числа копий ДНК в локусах микросателлитной ДНК 30 посредством количественного анализа ПЦР описано у Ginzonger, et al. (2000) Cancer Research 60:5405-5409. Чтобы специалист в данной области техники смог стандартным способом выбрать праймеры для амплификации какой-либо части гена, достаточно знать последовательность нуклеиновой кислоты указанных генов. Также при осуществлении способов согласно настоящему изобретению можно применять 35 флуорогенную количественную ПЦР. При флуорогенной количественной ПЦР количественный анализ основан на количестве сигналов флуоресценции, например, от TaqMan и sybr green.

Другие подходящие способы амплификации включают лигазную цепную реакцию (ЛЦР), (см. Wu and Wallace (1989) Genomics 4: 560, Landegren, et al. (1988) Science 241: 40 1077, и Barringer et al. (1990) Gene 89: 117), амплификацию с транскрипцией (Kwoh, et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 1173), самоподдерживающуюся репликацию последовательностей (Guatelli, et al. (1990) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 87: 1874), дот-ПЦР и ПЦР с адаптерами линкеров и др.

Также для идентификации областей умножения или делеций можно применять 45 картирование потери гетерозиготности (LOH) (Wang, Z.C., et al. (2004) Cancer Res 64(1) :64-71; Seymour, A. B., et al. (1994) Cancer Res 54, 2761-4; Hahn, S. A., et al. (1995) Cancer Res 55, 4670-5; Kimura, M., et al. (1996) Genes Chromosomes Cancer 17, 88-93).

2. Способы оценки экспрессии генов

Также можно оценивать уровень экспрессии маркера. Экспрессию маркера согласно настоящему изобретению можно оценивать при помощи одного из широкого спектра хорошо известных в технике способов определения экспрессии транскрибуируемой молекулы или белка. Неограничивающие примеры таких способов включают

5 иммунологические способы определения секретируемых, поверхностных, цитоплазматических или ядерных белков клетки, способы очистки белков, анализ функции или активности белков, способы гибридизации нуклеиновых кислот, способы обратной транскрипции нуклеиновых кислот и способы амплификации нуклеиновых кислот.

10 Согласно некоторым вариантам реализации активность конкретного гена характеризуют по количеству транскрипта гена (например, мРНК), по количеству транслируемого белка или по активности продукта гена. Экспрессию маркера можно отслеживать разными способами, включая определение уровня мРНК, уровня белка, активности белка, любой из которых можно измерить при помощи стандартных 15 технологий. Определение может быть основано на количественном анализе уровня экспрессии гена (например, геномной ДНК, кДНК, мРНК, белка или ферментативной активности), или, в качестве альтернативы, может быть основано на качественной оценке уровня экспрессии гена, в частности, путем сравнения с контрольным уровнем. Тип уровня, который следует измерять, будет ясен из контекста.

20 Способы определения и/или количественного анализа транскрипта гена (мРНК или кДНК, образующегося с него) с применением технологий гибридизации нуклеиновых кислот известны специалистам в данной области техники (см. Sambrook et al. выше). Например, один из способов оценки присутствия, отсутствия или количества кДНК, основан на Саузерн-блоттинге, описанном выше. Вкратце, мРНК выделяют (например, 25 с применением способа кислой экстракции в гуанидин-фенол-хлороформе, Sambrook et al. выше) и подвергают обратной транскрипции с получением кДНК. Затем кДНК необязательно расщепляют и загружают на гель в буфере, и переносят на мембранны. Затем проводят гибридизацию с применением зондов на основе нуклеиновых кислот, специфичных к целевой кДНК.

30 Общий принцип такого диагностического и прогностического анализа основан на приготовлении пробы или реакционной смеси, которая может содержать маркер, и зонд, при определенных условиях и в течение времени, достаточного для того, чтобы указанный маркер и зонд провзаимодействовали и связались, образовав комплекс, который можно удалить и/или определить в реакционной смеси. Такой анализ можно 35 осуществлять разными способами.

Например, один из способов проведения такого анализа может быть основан на 40 заякоривании указанного маркера на твердофазной подложке, также называемой субстратом, и определении комплекса целевой маркер/зонд, заякоренного на твердой фазе, в конце реакции. Согласно одному варианту реализации такого способа пробы, взятую у субъекта, у которого следует проверить присутствие/отсутствие и/или концентрацию маркера, можно заякорить на носителе или твердофазной подложке. Согласно другому варианту реализации возможна обратная ситуация, при которой указанный зонд можно заякорить на твердой фазе, а пробе, взятой у субъекта, дать 45 прореагировать, как незаякоренному компоненту анализируемой смеси.

Существует множество известных способов заякоривания компонентов 45 анализируемой смеси на твердой фазе. Они включают, без ограничений, молекулы маркера или зонда, которые иммобилизуют посредством конъюгации с биотином или стрептавидином. Такие биотинилированные компоненты анализируемой смеси можно

приготовить из биотин-NHS (N-гидрокси-сукциниимида) с применением технологий, известных в технике (например, набор для биотинилирования «Pierce Chemicals», Рокфорд, Иллинойс) и иммобилизовать в лунках планшетов на 96 лунок, покрытых стрептавидином («Pierce Chemicals»). Согласно некоторым вариантам реализации 5 поверхности с иммобилизованными компонентами анализируемой смеси можно приготовить заранее и хранить.

Другие подходящие носители или твердофазные подложки для такого анализа включают любой материал, который может связываться с тем классом молекул, к которому принадлежат указанный маркер или зонд. К широко известным подложкам 10 или носителям можно отнести стекло, полистирол, нейлон, полипропилен, полиэтилен, декстран, амилазы, природную и модифицированную целлюлозу, поликарбамиды, габбро и магнетит.

Для проведения анализа посредством перечисленных выше способов 15 неиммобилизованный компонент добавляют к твердой фазе, на которой зажорен второй компонент. После завершения реакции не образовавшие комплекс компоненты удаляют (например, посредством отмычки) при таких условиях, что любые образовавшиеся комплексы остаются иммобилизованными на твердой фазе. Определение комплексов маркер/зонд, зажоренных на указанной твердой фазе, можно провести при помощи нескольких способов, описанных выше.

Согласно еще одному варианту реализации к указанному зонду, когда он является 20 незажоренным компонентом анализируемой смеси, в целях определения и считывания результатов анализа, либо прямо, либо не прямо можно присоединять детектируемые метки, обсуждаемые в настоящей заявке, которые хорошо известны специалисту в данной области техники.

Также можно напрямую определять образование комплекса маркер/зонд без 25 дополнительных манипуляций или мечения какого-либо из компонентов (маркера или зонда), например, посредством применения технологии переноса энергии флуоресценции (см., например, Lakowicz et al., Патент США №5631169 (включен в настоящую заявку посредством ссылки); Stavrianopoulos, et al., Патент США №4868103 (включен в 30 настоящую заявку посредством ссылки)). Метку-флуорофор на первой, «донорской», молекуле выбирают так, чтобы при возбуждении падающим светом с соответствующей длиной волны, энергия вызванной им флуоресценции поглощалась флуоресцентной меткой второй «акцепторной» молекулы, которая, в свою очередь, способна 35 флуоресцировать благодаря поглощению указанной энергии. В качестве альтернативы молекула «донорского» белка может просто использовать энергию естественной флуоресценции остатков триптофана. Выбирают такие метки, которые испускают свет с разными длинами волн, так чтобы молекулу-«акцептор» можно было отличить от 40 молекулы «донора». Поскольку эффективность переноса энергии между указанными метками зависит от расстояния между молекулами, можно оценить пространственные соотношения между молекулами. В ситуации, когда между указанными молекулами 45 возникает связывание, излучение флуоресценции метки молекулы-«акцептора» в анализируемой смеси должно быть максимальным. Событие связывания фторэтил-L-тирозина можно без труда измерить при помощи стандартных флуорометрических средств, хорошо известных в технике (например, при помощи флуориметра).

Согласно еще одному варианту реализации определение способности зонда к распознаванию маркера можно произвести без мечения какого-либо из компонентов анализируемой смеси (зонда или маркера) посредством применения такой технологии, как Анализ взаимодействия биомолекул в режиме реального времени (BIA) (например,

см. Sjolander, S. and Urbaniczky, C., 1991, Anal. Chem. 63:2338-2345 and Szabo et al., 1995, Curr. Opin. Struct. Biol. 5:699-705). Применяемый в настоящей заявке термин «BIA» или «поверхностный плазменный резонанс» относится к технологии изучения биоспецифических взаимодействий в режиме реального времени, без мечения какого-либо из взаимодействующих веществ (например, BIACore). Изменения массы на поверхности связывания (указывающие на событие связывания) приводят к изменениям коэффициента преломления света вблизи указанной поверхности (оптический феномен поверхностного плазменного резонанса (SPR)), что позволяет зарегистрировать различимый сигнал, который можно применять как показатель реакции между биологическими молекулами в реальном времени.

В качестве альтернативы, согласно еще одному варианту реализации можно проводить аналогичный диагностический и прогностический анализ с маркером и зондом в форме веществ, растворяющихся в жидкой фазе. При таком типе анализа образовавшие комплекс маркер и зонд отделяют от необразовавших комплекс компонентов при помощи любой из множества технологий, включая, без ограничений: дифференциальное центрифугирование, хроматографию, электрофорез и иммунопреципитацию. При дифференциальном центрифугировании комплексы маркер/зонд можно отделить от необразовавших комплекс компонентов посредством последовательных этапов центрифугирования, на основании разного равновесного осаждения комплексов, зависящего от их разных размеров и плотностей (например, см. Rivas, G., and Minton, A.P., 1993, Trends Biochem Sci. 18(8):284-7). Также для разделения образовавших комплекс молекул и не образовавших комплекс компонентов можно применять стандартные хроматографические технологии. Например, гель-фильтрация позволяет разделить молекулы по их размеру, и при применении соответствующей смолы для гель-фильтрации в формате колонки, например, можно разделить относительно более крупные комплексы и относительно мелкие не образовавшие комплекс компоненты. Аналогично, относительно различный заряд комплекса маркер/зонд и не образовавших комплекс компонентов можно использовать для различия комплекса и не образовавших комплекс компонентов, например, посредством применения смол для ионообменной хроматографии. Такие смолы и хроматографические технологии хорошо известны специалистам в данной области техники (например, см. Heegaard, N.H., 1998, J. Mol. Recognit. Winter 11(1-6):141-8; Hage, D.S., и Tweed, S.A. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1997 Oct 10;699 (1-2):499-525). Также для отделения образовавших комплекс компонентов от несвязанных компонентов можно применять гель-электрофорез (например, см. Ausubel et al., ed.. Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, 1987-1999). При данной технологии комплексы белков или нуклеиновых кислот разделяют, например, на основании их размера или заряда. Чтобы сохранить взаимодействие, лежащее в основе связывания, во время процесса электрофореза, обычно применяют неденатурирующие материалы геля и условия с отсутствием восстановителей. Соответствующие условия для конкретного типа анализа и компоненты, нужные для него, хорошо известны специалистам в данной области техники.

Согласно конкретному варианту реализации уровень мРНК, соответствующей маркеру, можно определить в форме *in situ* и *in vitro* в биологической пробе при помощи способов, известных в технике. Предполагается, что термин «биологическая проба» включает ткани, клетки, биологические жидкости и их изоляты, выделенные у субъекта, а также ткани, клетки, биологические жидкости, присутствующие в организме субъекта. Многие способы определения экспрессии основаны на оценке изолированной РНК.

Для способов *in vitro* для очищения РНК из клеток можно применять любую технологию выделения РНК, которая не направлена на выделение только мРНК (например, см. Ausubel et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York 1987-1999). Кроме того, большое число проб тканей можно без труда подвергнуть обработке с применением технологий, хорошо известных специалистам в данной области техники, таких как, например, одностадийный процесс выделения РНК по Chomczynski (1989, Патент США №4843155 (включен в настоящую заявку посредством ссылки)).

Выделенную нуклеиновую кислоту можно применять при анализе, основанном на гибридизации или амплификации, который включает, без ограничений, Саузерн-Блоттинг или Нозерн-Блоттинг, полимеразную цепную реакцию и матрицы зондов. Один из способов диагностики, основанных на определении уровня мРНК, включает осуществление контакта изолированной мРНК с молекулой нуклеиновой кислоты (зонд), которая может гибридизоваться с мРНК, кодируемой геном, который определяют. Нуклеиновой кислотой-зондом может быть, например, полноразмерная кДНК или ее часть, такая как олигонуклеотид, состоящий по меньшей мере из 7, 15, 30, 50, 100, 250 или 500 нуклеотидов, достаточный для специфической гибридизации с мРНК или геномной ДНК, кодирующей маркер согласно настоящему изобретению, при строгих условиях. Другие зонды, подходящие для применения при диагностическом анализе согласно настоящему изобретению, описаны в настоящей заявке. Гибридизация мРНК с указанным зондом указывает на то, что рассматриваемый маркер экспрессируется.

Согласно одному формату указанную мРНК иммобилизуют на твердой поверхности и дают ей контактировать с зондом, например, путем загрузки изолированной мРНК на агарозный гель и переноса указанной мРНК с геля на мембрану, такую как нитроцеллюлозная мембрана. Согласно альтернативному формату, указанный зонд (зонды) иммобилизуют на твердой поверхности, и дают мРНК контактировать с указанным зондом (зондами), например, на матрице генных чипов Affymetrix. Специалисты в данной области техники могут без труда адаптировать известные способы определения мРНК для применения при определении уровня мРНК, кодируемой маркером согласно настоящему изобретению.

Указанные зонды могут быть полноразмерной или менее чем полноразмерной последовательностью нуклеиновой кислоты, кодирующей белок. Более короткие зонды тестируют эмпирически на специфичность. Примеры нуклеиновых кислот-зондов состоят из 20 оснований (см., например Sambrook et al., где описаны способы отбора последовательностей нуклеиновых кислот-зондов для применения при гибридизации нуклеиновых кислот). Визуализация гибридизованных частей позволяет качественно определить присутствие или отсутствие кДНК.

Альтернативный способ определения уровня транскрипта, соответствующего маркеру согласно настоящему изобретению, в пробе основан на процессе амплификации нуклеиновых кислот, например, посредством ртПЦР (экспериментальный вариант реализации, описанный у Mullis, 1987, Патент США №4683202 (включен в настоящую заявку посредством ссылки)), лигазной цепной реакции (Вагапу, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:189-193), самоподдерживающейся репликации последовательностей (Guatelli, et al. (1990)-Proc. Nat. Acad. Sci. USA 87: 1874), системы транскрипционной амплификации (Kwoh et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173-1177), Q-бета-репликазы (Lizardi et al., 1988, Bio/Technology 6:1197), репликации по типу "катящегося кольца" (Lizardi et al., Патент США 5 854 033 (включен в настоящую заявку посредством ссылки)) или любого другого способа амплификации нуклеиновых кислот, после которого проводят

определение амплифицированных молекул при помощи технологий, хорошо известных специалистам в данной области техники. При флуорогенной ртПЦР количественный анализ основан на количестве сигналов флуоресценции, например TaqMan и sybr green. Указанные схемы определения особенно применимы при определении молекул

- 5 нуклеиновых кислот, если такие молекулы присутствуют в очень малом количестве. В настоящей заявке термин «праймеры амплификации» относятся к паре молекул нуклеиновых кислот, которые могут отжигаться на 5' или 3'-области гена (положительной и отрицательной цепи, соответственно, или наоборот) и заключают короткую область между собой. Обычно праймеры амплификации содержат
- 10 приблизительно от 10 до 30 нуклеотидов и фланкируют область длиной приблизительно от 50 до 200 нуклеотидов. При соответствующих условиях и в присутствии соответствующих реагентов такие праймеры позволяют провести амплификацию молекулы нукleinовой кислоты, содержащей последовательность нуклеотидов, фланкированную указанными праймерами.

15 В случае способов *in situ*, мРНК перед определением не требуется выделять из клеток. При осуществлении таких способов пробу клеток или ткани готовят/обрабатывают посредством хорошо известных гистологических способов. Пробу затем иммобилизуют на подложке, обычно на предметном стекле, и затем дают указанной пробе вступить в контакт с зондом, который может гибридизоваться с мРНК, кодирующей указанный

- 20 маркер.

В качестве альтернативы проведения определения, основанного на абсолютном уровне экспрессии указанного маркера, определение может быть основано на нормированном уровне экспрессии указанного маркера. Уровень экспрессии нормируют путем коррекции абсолютного уровня экспрессии маркера, сравнивая его экспрессию

- 25 с экспрессией гена, который не является маркером, например гена домашнего хозяйства, экспрессируемого конститтивно. Подходящие гены для нормирования включают гены домашнего хозяйства, такие как ген актина или гены, специфичные для клеток эпителия. Такое нормирование позволяет сравнить уровень экспрессии в одной пробе, например, в пробе субъекта, с уровнем в другой пробе, например, нераковой пробе, или провести
- 30 сравнение между пробами из разных источников.

В качестве альтернативы уровень экспрессии можно выражать как относительный уровень экспрессии. Для определения относительного уровня экспрессии маркера, уровень экспрессии указанного маркера определяют для 10 или более проб клеток из нормальных изолятов относительно раковых изолятов, или даже для 50 или более проб,

- 35 перед определением уровня экспрессии для рассматриваемой пробы. Средний уровень экспрессии каждого из анализируемых генов определяют в большем числе проб, и его применяют в качестве исходного уровня экспрессии указанного маркера. Уровень экспрессии указанного маркера, определенный в тестируемой пробе (абсолютный уровень экспрессии), затем делят на средний показатель экспрессии, полученный для
- 40 данного маркера. Это позволяет вывести относительный уровень экспрессии.

Согласно определенному варианту реализации пробы, применяемые при определении исходного уровня, взяты из раковых клеток или из нормальных клеток ткани того же типа. Применение уровня экспрессии, выявленного в нормальных тканях, в качестве среднего показателя экспрессии позволяет проверить, является ли анализируемый

- 45 маркер специфичным для той ткани, из которой были получены указанные клетки (по сравнению с нормальными клетками). Кроме того, если накапливается больше данных, можно перепроверять средний уровень экспрессии, что дает более точные показатели средней экспрессии на основании объединенных данных. Данные об экспрессии,

полученные для нормальных клеток, дают среднее для ранжирования тяжести состояния при раке.

Согласно другому варианту реализации экспрессию маркера оценивают путем приготовления геномной ДНК или мРНК/кДНК (т.е., транскрибуируемого

5 полинуклеотида) из клеток в пробе субъекта, и путем гибридизации указанной геномной ДНК или мРНК/кДНК с эталонным полинуклеотидом, который комплементарен полинуклеотиду, содержащему указанный маркер, и его фрагментам. Перед гибридизацией с эталонным полинуклеотидом кДНК необязательно можно амплифицировать с применением любого из многочисленных способов полимеразной 10 цепной реакции. Экспрессию одного или более маркеров можно определять подобным образом при помощи количественной ПЦР (КПЦР), оценивая уровень экспрессии указанного маркера (маркеров). В качестве альтернативы для определения существования мутированного маркера у субъекта можно применять любой из многих известных способов определения мутаций (например, делеций одиночных нуклеотидов).

15 Согласно похожим вариантам реализации смесь транскрибуированных нуклеотидов, полученных из указанной пробы, вступает в контакт с субстратом, к которому, кроме того, присоединен полинуклеотид, комплементарный или гомологичный по меньшей мере части маркера согласно настоящему изобретению (например, комплементарность или гомологичность охватывает по меньшей мере 7, по меньшей мере 10, по меньшей 20 мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50, по меньшей мере 100, по меньшей мере 500 или более остатков нуклеотидов). Если полинуклеотиды, комплементарные или гомологичные маркеру согласно настоящему изобретению, можно определять на указанном субстрате дифференциально (например, можно определять при помощи разных хромофоров или 25 флуорофоров, или фиксировать в разных избранных положениях), то уровни экспрессии множества маркеров можно оценивать одновременно с применением одного субстрата (например, микроматрица «генных чипов», состоящая из полинуклеотидов, иммобилизованных в избранных положениях). Когда применяют способ оценки экспрессии маркера, который основан на гибридизации одной нукleinовой кислоты с 30 другой, указанную гибридизацию можно проводить при строгих условиях гибридизации.

Согласно другому варианту реализации применяют сочетание способов оценки экспрессии маркера.

Поскольку композиции, наборы и способы согласно настоящему изобретению основаны на определении различий уровня экспрессии или числа копий одного или

35 более маркеров согласно настоящему изобретению, при некоторых вариантах реализации уровень экспрессии или число копий указанного маркера должны быть значительно выше, чем нижний предел определения способа, применяемого для оценки экспрессии или числа копий по крайней мере в одной из здоровых клеток и раковых клеток.

40 3. Способы оценки экспрессируемого белка

Активность или уровень белка-маркера можно также определять и/или оценивать количественно путем определения или количественной оценки экспрессируемого полипептида. Указанный полипептид можно определять и оценивать его количество

45 при помощи любого из многих способов, хорошо известных специалисту в данной области техники. Они могут включать аналитические биохимические способы, такие как электрофорез, капиллярный электрофорез, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), тонкослойная хроматография (ТСХ), супердиффузационная хроматография и подобные, или разные иммунологические способы, такие как реакция

преципитации в жидкости или геле, иммунодиффузия (одиночная или двойная), иммуноэлектрофорез, радиоиммуноанализ (РИА), твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), иммунофлуоресцентный анализ, Вестерн-блоттинг, иммуногистохимические способы и подобные. Специалист в данной области техники 5 может без труда адаптировать известные способы определения белков/антител для применения при определении, экспрессируют ли клетки маркер согласно настоящему изобретению.

Еще одним агентом для определения полипептида согласно настоящему изобретению является антитело, способное связываться с полипептидом, соответствующим маркеру 10 согласно настоящему изобретению, например, антитело с поддающейся определению меткой. Антитела могут быть поликлональными или моноклональными. Можно применять интактное антитело или его фрагмент (например, Fab or F(ab')₂). Термин «меченный» применительно к зонду или антителу должен включать прямое мечение 15 указанного зонда или антитела посредством присоединения (т.е., образования физической связи) определяемого вещества к указанному зонду или антителу, а также непрямое мечение указанного зонда или антитела посредством реагирования с другим реагентом, который подвергли непосредственному мечению. Примеры непрямого мечения включают определение первичного антитела при помощи меченого 20 флуоресцентной меткой вторичного антитела и конечного мечения ДНК-зонда биотином такого, что его можно было бы определить по стрептавидину с флуоресцентной меткой.

Согласно еще одному варианту реализации к указанному антителу присоединяют 25 метку, например, антитело, меченное радиоактивным веществом, хромофором, флуорофором или меткой-ферментом. Согласно еще одному варианту реализации применяют производное антитела (например, антитело, конъюгированное с субстратом, с белком или с лигандом из пары белок-лиганд {например, биотин-стрептавидин}) или фрагмент антитела (например, одноцепочечное антитело, изолированный 30 гипервариабельный домен антитела, др.), которые связываются специфически с белком, соответствующим указанному маркеру, таким, как белок, кодируемый открытой рамкой считывания, соответствующей указанному маркеру, или таким, как белок, который подвергся полностью или частично своим обычным пострансляционным модификациям.

Термин «иммуногистохимия» или «ИГХ» относится к способу локализации антигенов (например, белков) в клетках среза ткани с применением принципа специфического связывания антител с антигенами в биологических тканях. Иммуногистохимическое окрашивание широко применяют при диагностическом выявлении аномальных клеток, 35 таких как клетки, обнаруживаемые в раковых опухолях. Специфические молекулярные маркеры характерны для конкретных клеточных событий, таких как пролиферация или гибель клетки (апоптоз). ИГХ широко применяют для того, чтобы получать представление о распределении и локализации биологических маркеров и дифференциальной экспрессии белков в разных частях биологической ткани.

40 Визуализации взаимодействия антитело-антigen можно достичь несколькими путями. Самый распространенный вариант таков, что антитело конъюгируют с ферментом, таким как пероксидаза, который может катализировать дающую окраску реакцию. В качестве альтернативы, к указанному антителу также можно присоединять метку-флуорофор, такую как флуоресцеин, родамин, DyLight Fluor или Alexa Fluor.

45 Белки из клеток можно выделять при помощи технологий, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Применяемые способы выделения белков могут быть, например, такие, как описаны у Harlow and Lane (Harlow and Lane, 1988, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor,

New York).

Согласно одному формату антитела, или фрагменты антител, можно применять при осуществлении способов, таких как Вестерн-блоттинг или флуоресцентные технологии, для определения экспрессируемых белков. При таких вариантах применения можно

5 иммобилизовать либо антитело, либо белки на твердой подложке. Подходящие твердофазные подложки или носители включают любую подложку, которая способна связываться с антигеном или с антителом. К хорошо известным подложкам или носителям можно отнести стекло, полистирол, полиэтилен, декстран, нейлон, амилазы, природную и модифицированную целлюлозу, полиакриламиды, габбро и магнетит.

10 Специалист в данной области техники должен знать многие другие подходящие носители для связывания антитела или антигена, и сможет адаптировать такую подложку для применения в рамках настоящего изобретения. Например, белок, выделенный из клетки, можно загрузить на полиакриламидный гель для электрофореза и иммобилизовать на твердофазной подложке, такой как нитроцеллюлоза. Затем

15 указанную подложку отмывают подходящим буфером, после чего обрабатывают антителом с поддающейся определению меткой. Затем указанную подложку можно отмыть повторно указанным буфером, чтобы удалить несвязавшееся антитело.

Количество связанной метки на твердой подложке затем можно определять традиционными способами. Способы определения белков с применением технологий 20 электрофореза хорошо известны специалистам в данной области техники (для общего обзора см. R. Scopes (1982) Protein Purification, Springer-Verlag, N.Y.; Deutscher, (1990) Methods in Enzymology Vol.182: Guide to Protein Purification, Academic Press, Inc., N.Y.).

Согласно еще одному варианту реализации для определения и количественного анализа присутствия полипептида в пробе применяют Вестерн-блоттинг. Данная 25 технология, как правило, включает разделение белков в пробе посредством гель-электрофореза в зависимости от их молекулярной массы, перенос разделенных белков на твердую подложку (такую как фильтр из нитроцеллюлозы, фильтр из нейлона или фильтр из производных нейлона) и инкубирование указанной пробы с антителами, которые специфически связываются с полипептидом. Антитела к полипептиду 30 специфически связываются с указанным полипептидом на твердой подложке. К указанным антителам можно присоединять метку напрямую или, в качестве альтернативы, их можно впоследствии определять при помощи меченых антител (например, меченные античеловеческие антитела овцы), которые специфически связываются с анти-полипептидом.

35 Согласно еще одному варианту реализации указанный полипептид определяют при помощи иммунологического анализа. Применяемый в настоящей заявке термин «иммунологический анализ» относится к анализу, при котором применяют антитело для специфического связывания с анализируемым веществом. Иммунологический анализ, таким образом, характеризуется определением специфического связывания 40 полипептида с анти-антителом, в противоположность применению других физических и химических свойств для выделения, направления и количественной оценки анализируемого вещества.

Указанный полипептид определяют и/или проводят его количественный анализ с применением разных хорошо известных вариантов анализа иммунологического 45 связывания (см., например. Патент США №4366241 (включен в настоящую заявку посредством ссылки), 4376110 (включен в настоящую заявку посредством ссылки), 4517288 (включен в настоящую заявку посредством ссылки) и 4837168 (включен в настоящую заявку посредством ссылки)). Для обзора по общим принципам

иммунологического анализа см. также Asai (1993) Methods in Cell Biology Volume 37: Antibodies in Cell Biology, Academic Press, Inc. New York; Stites & Terr (1991) Basic and Clinical Immunology 7th Edition.

При анализе иммунологического связывания (или иммунологическом анализе)

- 5 обычно применяют «агент захвата» для специфического связывания с анализируемым веществом (полипептидом или последующим продуктом) и, часто, для его иммобилизации. Агент захвата представляет собой частицу, которая специфически связывается с анализируемым веществом. Согласно еще одному варианту реализации агентом захвата является антитело, которое специфически связывается с полипептидом.
- 10 Указанное антитело (анти-пептид) можно получить любым из множества способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Также часто при иммунологическом анализе применяют агент для мечения для специфического связывания и мечения комплекса, образуемого при связывании агента захвата и анализируемого вещества. Агент для мечения может быть сам одной из частиц, 15 содержащих комплекс антитело/анализируемое вещество. Так, агентом для мечения может быть меченный полипептид или меченное антитело. В качестве альтернативы агентом-меткой может быть третья частица, такая как другое антитело, которое специфически связывается с комплексом антитело/полипептид.

Согласно одному варианту реализации агентом для мечения может быть второе

- 20 антитело человека, содержащее метку. В качестве альтернативы указанное второе антитело может не содержать метки, но оно может в свою очередь быть связано с третьим меченым антителом, специфичным к антителам того вида, из которого было получено второе антитело. Второе антитело можно модифицировать поддающимся определению веществом, например, биотином, с которым может специфически 25 связываться третья меченная молекула, такая как меченный ферментом стрептавидин.

В качестве агента для мечения также можно применять другие белки, способные к специальному связыванию константных областей иммуноглобулинов, такие как белок A и белок G. Указанные белки в норме являются компонентами клеточной стенки стрептококковых бактерий. Они проявляют высокую неиммуногенную активность в 30 отношении константных областей иммуноглобулинов из разных видов (для общего обзора см. Kronval, et al. (1973) J. Immunol., 111: 1401-1406, и Akerstrom (1985) J. Immunol., 135:2589-2542).

Как указывалось выше, иммунологический анализ, направленный на определение и/или количественный анализ полипептида, может принимать разные формы, хорошо 35 известные специалистам в данной области техники.

Например, иммунологический анализ, направленный на определение полипептида, может быть конкурентным или неконкурентным. Неконкурентный иммунологический анализ - это анализ, при котором количество захваченного анализируемого вещества определяют напрямую. Например, при «сэндвич-анализе» агент захвата (антитело к 40 пептиду) может связываться непосредственно с твердым субстратом, на котором он иммобилизован. Такие иммобилизованные антитела затем захватывают полипептид, присутствующий в тестируемой пробе. Иммобилизованный таким образом полипептид затем связывается агентом для мечения, таким как второе антитело человека, содержащее метку.

- 45 При конкурентном анализе количество анализируемого вещества (полипептида), присутствующего в пробе, измеряют косвенно на основании измеренного количества добавляемого (экзогенного) анализируемого вещества (полипептида), замещаемого (или вытесняемого) на агенте захвата (антитела к пептиду) анализируемым веществом,

присутствующим в указанной пробе. При одном варианте конкурентного анализа известное количество, в данном случае, полипептида добавляют в пробу, и затем проба контактирует с агентом захвата. Количество полипептида, связавшегося с указанным антителом, обратно пропорционально концентрации полипептида, присутствующего в указанной пробе.

Согласно еще одному варианту реализации указанное антитело иммобилизуют на твердом субстрате. Количество полипептида, связавшегося с указанным антителом, можно определить, измерив количество полипептида, присутствующего в комплексе полипептид/антитело, или, в качестве альтернативы, измерив количество оставшегося не образовавшего комплекс полипептида. Количество полипептида можно определить путем получения меченного полипептида.

При осуществлении вариантов анализа, описываемых в настоящей заявке, подсчет результатов (как положительный, или отрицательный, или количество полипептида) проводят в соответствии со стандартными способами, хорошо известными специалисту в данной области техники. Конкретный способ подсчета зависит от формата анализа и выбора метки. Например, при Вестерн-блоттинге подсчет результатов можно проводить путем визуализации окрашенного продукта, полученного при присоединении ферментной метки. Явно видная окрашенная полоса или пятно на соответствующей молекулярной массе засчитывается как положительный результат, а отсутствие явно видной полосы или пятна засчитывается как отрицательный результат. Интенсивность указанных полосы или пятна может дать количественную меру уровня полипептида.

Антитела для применения в разных вариантах имmunологического анализа, описываемых в настоящей заявке, можно получить, как описано в настоящей заявке.

Согласно еще одному варианту реализации уровень (активность) оценивают путем измерения ферментной активности продукта указанного гена. Способы оценки активности ферментов хорошо известны специалисту в данной области техники.

Технологии определения *in vivo* белка-маркера включают введение субъекту меченного антитела, направленного против указанного белка. Например, указанное антитело можно пометить радиоактивным маркером, присутствие и локализация которого у субъекта можно определить при помощи стандартных технологий.

Определенные маркеры, идентифицируемые при помощи способов согласно настоящему изобретению, могут быть секретируемыми белками. Специалисту в данной области техники будет несложно определить, является ли конкретный белок-маркер секретируемым белком. Чтобы это определить, указанный белок-маркер экспрессируют, например, в клетке млекопитающего, например в линии клеток человека, отбирают внеклеточную жидкость и оценивают присутствие или отсутствие указанного белка во внеклеточной жидкости (например, при помощи меченого антитела, которое специфически связывается с указанным белком).

Далее приводится пример способа, который можно применять для определения секреции белка. Приблизительно 8×10^5 клеток 293T инкубируют при 37°C в лунках, содержащих питательную среду (модифицированную по способу Дульбекко среду Игла {DMEM} с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки) в атмосфере с 5% (объемные проценты) CO₂ и 95% воздуха до приблизительно 60-70% слияния. Затем указанные клетки трансфицируют стандартной смесью для трансфекции, содержащей 2 микрограмма ДНК, включающей вектор экспрессии, кодирующую указанный белок, и 10 микролитров LipofectAMINE™ («GIBCO/BRL», каталожный номер 18342-012) на лунку. Смесь для трансфекции выдерживают приблизительно 5 часов, а затем заменяют свежей питательной средой в воздушной атмосфере. Каждую лунку аккуратно

промывают дважды средой DMEM, не содержащей метионина или цистеина («DMEM-MC»; ICN каталожный номер 16-424-54). В каждую лунку добавляют приблизительно 1 миллилитр среды DMEM-MC и приблизительно 50 микрокюри реагента Trans-³⁵S™ («ICN», каталожный номер 51006). Лунки инкубируют при атмосфере с 5% CO₂, как было описано выше, и инкубируют при 37°C в течение избранного периода. После инкубации 150 микролитров кондиционированной среды отбирают и центрифицируют с целью удаления свободно плавающих клеток и остатков. Присутствие указанного белка в надосадочной жидкости указывает на то, что данный белок секрециируется.

Следует принимать во внимание, что пробы, взятые у субъекта, например, проба, содержащая мокроту, бронховоальвеолярный смыв, плевральный выпот, ткань, цельную кровь, сыворотку, плазму, соскоб со слизистой щеки, слону, спинномозговую жидкость, мочу, кал и костный мозг, может содержать в себе клетки, особенно когда указанные клетки раковые, и, более конкретно, когда указанное раковое заболевание метастазирует, и, таким образом, их можно применять при осуществлении способов согласно настоящему изобретению. Конечно, пробу указанных клеток можно подвергнуть разным хорошо известным технологиям подготовки и хранения после ее отбора (например, экстракция нуклеиновых кислот и/или белков, фиксация, хранение, замораживание, ультрафильтрация, концентрирование, выпаривание, центрифугирование и др.) перед проведением оценки уровня экспрессии указанного маркера в пробе. Так, композиции, наборы и способы согласно настоящему изобретению можно применять для определения экспрессии маркеров, соответствующих белкам, включающим по меньшей мере одну часть, которая экспонируется на поверхности клетки, когда клетка экспрессирует данные белки. Специалист в данной области техники может без труда определить, содержит ли белок, соответствующий конкретному маркеру, поверхностный белок. Например, для определения таких белков на целых клетках можно применять иммунологические способы, или применять хорошо известные способы компьютерного секвенирования (например, программу SIGNALP; Nielsen et al., 1997, Protein Engineering, 10:1-6) для прогнозирования присутствия по меньшей мере одного внеклеточного домена (т.е., включая и секрециируемые белки, и белки, обладающие по меньшей мере одним поверхностным доменом). Экспрессию маркера, соответствующего белку, обладающему по меньшей мере одной частью, экспонируемой на поверхности клетки, которая его экспрессирует, можно определять без лизирования указанной клетки (например, с применением меченого антитела, которое специфически связывается с поверхностным доменом белка).

Также настоящее изобретение включает наборы для определения полипептида или нуклеиновой кислоты, соответствующих маркеру согласно настоящему изобретению, в биологической пробе, например, в пробе, содержащей мокроту, бронховоальвеолярный смыв, плевральный выпот, ткань, цельную кровь, сыворотку, плазму, соскоб со слизистой оболочки щеки, слону, спинномозговую жидкость, мочу, кал и костный мозг. Такие наборы можно применять для определения, страдает ли субъект раком, или есть ли у него повышенный риск развития ракового заболевания. Например, указанный набор может содержать меченое соединение или агент, позволяющий определить полипептид или мРНК, кодирующую полипептид, соответствующий маркеру согласно настоящему изобретению, в биологической пробе, и средства для определения количества указанного полипептида или мРНК в указанной пробе (например, антитело, которое связывается с указанным полипептидом или олигонуклеотидный зонд, который связывается с ДНК или мРНК, кодирующими указанный полипептид). Также наборы могут включать инструкции по интерпретированию результатов, полученных при

помощи указанного набора.

В случае наборов, основанных на антителах, указанные наборы могут включать, например: (1) первое антитело (например, присоединенное к твердой подложке), которое связывается с полипептидом, соответствующим маркеру согласно настоящему изобретению; и, необязательно (2) второе, отличное от первого, антитело, которое связывается либо с указанным полипептидом, либо с первым антителом, и конъюгировано с меткой, поддающейся определению.

В случае наборов, основанных на олигонуклеотидах, указанные наборы могут включать, например: (1) олигонуклеотид, например, олигонуклеотид с поддающейся определению меткой, который гибридизуется с нукleinовой кислотой, кодирующей полипептид, соответствующий маркеру согласно настоящему изобретению, или (2) пару праймеров, применимых при амплификации молекулы нукleinовой кислоты, соответствующей маркеру согласно настоящему изобретению. Также указанный набор может включать, например, буфер, консервант или стабилизатор белков. Дополнительно указанный набор может содержать компоненты, необходимые для определения поддающейся определению метки (например, ферmenta или субстрата). Также указанный набор может содержать контрольную пробу или серию контрольных проб, которые можно оценивать и сравнивать с тестируемой пробой. Каждый компонент указанного набора может быть заключен в отдельный контейнер, и все указанные контейнеры могут находиться в одной упаковке, вместе с инструкцией по интерпретации результатов анализа, проводимого при помощи указанного набора.

4. Способы оценки структурных изменений

Также согласно настоящему изобретению предложен способ оценки присутствия структурного изменения, например, мутации.

Еще одним способом определения является аллель-специфичная гибридизация с применением зондов, перекрывающихся с полиморфным сайтом и содержащих приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 20, приблизительно 25 или приблизительно 30 нуклеотидов вокруг полиморфной области. Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения несколько зондов, способных к специфической гибридизации с мутациями, присоединят к твердой подложке, например, «чип». Олигонуклеотиды можно присоединить к твердой подложке при помощи разных способов, включая литографию. Например, чипы, которые могут удерживать до 250000 олигонуклеотидов («GeneChip», Affymetrix™), также называемые «матрицами ДНК-зондов», описаны у Cronin et al. (1996) Human Mutation 7:244. Согласно одному варианту реализации чип содержит все мутации по меньшей мере одной полиморфной области гена. Указанная твердофазная подложка затем вступает в контакт с тестируемой нукleinовой кислотой, и определяют гибридизацию со специфическими зондами. Соответственно, можно идентифицировать сущность нескольких мутаций одного или более генов в простом эксперименте с гибридизацией. Например, в одном эксперименте с гибридизацией можно определить сущность мутации нуклеотидного полиморфизма в 5'-вышележащем регуляторном элементе.

При осуществлении других способов определения перед идентификацией мутации необходимо сначала амплифицировать по меньшей мере часть маркера. Амплификацию можно проводить, например, посредством ПЦР и/или ЛЦР (см. Wu and Wallace (1989) Genomics 4:560), в соответствии со способами, известными в технике. Согласно одному варианту реализации геномную ДНК подвергают действию двух праймеров для ПЦР и амплификации с числом циклов, достаточным для получения требуемого количества амплифицированной ДНК. Согласно некоторым вариантам реализации указанные

праймеры располагаются на расстоянии от 150 до 350 пар оснований.

Альтернативные способы амплификации включают: самоподдерживающуюся репликацию последовательностей (Guatelli, J.C. et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874-1878), системы транскрипционной амплификации (Kwoh et al., 1989, Proc. Natl.

- 5 Acad. Sci. USA 86:1173-1177), Q-бета-репликазу (Lizardi et al., 1988, Bio/Technology 6:1197) и самоподдерживающуюся репликацию последовательностей (Guatelli, J.C. et al., (1989) Proc. Nat. Acad. Sci. 87:1874), а также амплификацию, основанную на нуклеиновых кислотах (NABSA) или любой другой способ амплификации нуклеиновых кислот, после которого проводят определение амплифицированных молекул при помощи технологий,
- 10 хорошо известных специалистам в данной области техники. Такие схемы определения особенно применимы при определении молекул нуклеиновых кислот, если такие молекулы присутствуют в очень малых количествах.

Согласно одному варианту реализации можно применять любую из множества реакций секвенирования, известных в технике, для прямого определения

- 15 последовательности по меньшей части маркера и определения мутаций путем сравнения последовательности из пробы с соответствующей эталонной (контрольной) последовательностью. Примеры реакций секвенирования включают реакции, основанные на технологиях, разработанных Maxam and Gilbert (Proc. Natl Acad Sci USA (1977) 74: 560) или Sanger (Sanger et al. (1977) Proc. Nat. Acad. Sci 74:5463). Также предполагается,
- 20 что при проведении анализа пробы субъекта можно применять любую из множества процедур автоматического секвенирования (Biotechniques (1995) 19:448), включая секвенирование на основе масс-спектрометрии (например, см. Патент США №5547835 (включен в настоящую заявку посредством ссылки) и Публикацию заявки на международный патент WO 94/16101 (включена в настоящую заявку посредством ссылки) под названием «DNA Sequencing by Mass Spectrometry» автора H. Koster; Патент США №5547835 (включен в настоящую заявку посредством ссылки) и Публикацию заявки на международный патент WO 94/21822 (включена в настоящую заявку посредством ссылки) под названием «DNA Sequencing by Mass Spectrometry Via Exonuclease Degradation» автора H. Koster, а также Патент США №5605798 (включен в настоящую
- 25 заявку посредством ссылки) и Публикацию заявки на международный патент PCT/US96/03651 (включена в настоящую заявку посредством ссылки) под названием «DNA Diagnostics Based on Mass Spectrometry» автора H. Koster; Cohen et al. (1996) Adv Chromatogr 36:127-162; and Griffin et al. (1993) Appl Biochem Biotechnol 38:147-159). Специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что для определенных вариантов
- 30 реализации требуется определить существование только одного, двух или трех оснований нуклеиновой кислоты в реакции секвенирования. Например, можно получать А-сигнал или подобный, при котором определяют только один нуклеотид.
- 35

Некоторые другие способы секвенирования раскрываются, например, в Патенте США №5580732 (включен в настоящую заявку посредством ссылки) под названием

- 40 «Method of DNA sequencing employing a mixed DNA-polymer chain probe» и в Патенте США №5571676 (включен в настоящую заявку посредством ссылки) под названием «Method for mismatch-directed in vitro DNA sequencing».

В некоторых случаях присутствие специфического аллеля маркера в ДНК, взятой у субъекта, можно показать при помощи рестрикционного анализа. Например,

- 45 специфический нуклеотидный полиморфизм может приводить к тому, что последовательность нуклеотидов будет содержать сайт рестрикции, который отсутствует в последовательности нуклеотидов с другой мутацией.

Согласно дополнительному варианту реализации для определения оснований,

спаренных вопреки принципу комплементарности, в РНК/РНК, ДНК/ДНК или в гетеродуплексах РНК/ДНК можно применять защиту от расщепляющих агентов (таких как нуклеаза, гидроксиламин или тетраоксид осмия с пиперидином) (Myers, et al. (1985) *Science* 230:1242). Обычно технологию «расщепления ошибочно спаренных нуклеотидов»

- 5 начинают осуществлять с получения гетеродуплексов, образованных при гибридизации контрольной нукleinовой кислоты, которая может необязательно быть меченной, например, РНК или ДНК, содержащей последовательность нуклеотидов маркера мутации, с тестируемой нукleinовой кислотой, например, РНК или ДНК, полученной из пробы ткани. Указанные двухцепочечные дуплексы обрабатывают агентом, который
- 10 расщепляет одноцепочечные области указанного дуплекса, такие, как дуплексы, образованные в местах ошибочного спаривания оснований между контрольной и тестируемой нитями. Например, дуплексы РНК/ДНК можно обрабатывать рибонуклеазой, и гибриды ДНК/ДНК обрабатывают нуклеазой S1 в целях ферментативного расщепления областей ошибочного спаривания. Согласно другим
- 15 вариантам реализации дуплексы либо ДНК/ДНК, либо РНК/РНК можно обрабатывать гидроксиламином или тетраоксидом осмия с пиперидином в целях расщепления областей ошибочного спаривания. После расщепления областей ошибочного спаривания образовавшийся материал затем разделяют по размеру в денатурирующем полиакриламидном геле, чтобы определить, содержат ли контрольная и тестируемая
- 20 нукleinовые кислоты идентичные последовательности нуклеотидов, или по каким нуклеотидам они различаются. Например, см. Cotton et al (1988) *Proc. Nati Acad Sci USA* 85:4397; Saleeba et al (1992) *Methods Enzymol.* 217:286-295. Согласно еще одному варианту реализации к контрольной и тестируемой нукleinовой кислоте в целях определения присоединяют метки.

- 25 Согласно еще одному варианту реализации мутацию можно идентифицировать посредством денатурирующей высокоэффективной жидкостной хроматографии (ДВЭЖХ) (Oefher and Underbill, (1995) *Am. J. Human Gen.* 57:Suppl. A266). ДВЭЖХ основана на ион-парной хроматографии с обращенной фазой, направленной на определение гетеродуплексов, которые генерируются в ходе амплификации при ПЦР
- 30 фрагментов от субъектов, являющихся гетерозиготами по конкретному нуклеотидному локусу в данном фрагменте (Oefher and Underbill (1995) *Am. J. Human Gen.* 57:Suppl. A266). Обычно продукты ПЦР получают при помощи праймеров для ПЦР, фланкирующих рассматриваемую ДНК. Проводят анализ ДВЭЖХ, и полученные хроматограммы анализируют с целью идентификации изменений или делеций пар оснований на основании
- 35 специфических хроматографических профилей (см. O'Donovan et al. (1998) *Genomics* 52: 44-49).

- Согласно другому варианту реализации для идентификации типа мутации в маркере оценивают изменения электрофоретической подвижности. Например, одноцепочечный конформационный полиморфизм (SSCP) можно применять для определения различий
- 40 электрофоретической подвижности между мутантной нукleinовой кислотой и нукleinовой кислотой дикого типа (Orita et al. (1989) *Proc Natl. Acad. Sci USA* 86:2766, также см. Cotton (1993) *Mutat Res* 285:125-144; и Hayashi (1992) *Genet Anal Tech Appl* 9:73-79). Одноцепочечные фрагменты ДНК тестируемой и контрольной нукleinовых кислот денатурируют и дают им ренатурировать. Вторичная структура одноцепочечных
- 45 нукleinовых кислот варьирует в зависимости от последовательности, и итоговое изменение электрофоретической подвижности позволяет определить замены даже одного нуклеотида. К указанным фрагментам ДНК можно присоединять метки или определять их при помощи зондов с метками. Чувствительность указанного анализа

можно повысить, применяя РНК (вместо ДНК), у которой вторичная структура более чувствительна к изменениям в последовательности. Согласно еще одному варианту реализации применяемый способ основан на анализе гетеродуплексов с разделением молекул двухцепочечных гетеродуплексов на основе изменений электрофоретической подвижности (Keen et al. (1991) Trends Genet 7:5).

Согласно еще одному варианту реализации сущность мутации полиморфной области определяют путем анализа подвижности нукleinовой кислоты, содержащей указанную полиморфную область, в полиакриламидном геле с градиентом денатурирующего агента, такой анализ называется денатурирующим градиентным гель-электрофорезом

- 10 (DGGE) (Myers et al. (1985) Nature 313:495). Когда в качестве способа анализа применяют DGGE, ДНК следует модифицировать, чтобы она не денатурировала полностью, например, путем добавления посредством ПЦР «GC-зажима», состоящего из приблизительно 40 по высокоплавкой богатой GC области ДНК. Согласно дополнительному варианту реализации вместо градиента денатурирующего агента для
- 15 идентификации различий в подвижности контрольной и тестируемой ДНК применяют градиент температуры (Rosenbaum and Reissner (1987) Biophys Chem 265:1275).

Примеры технологий определения различий по меньшей мере по одному нуклеотиду между двумя нукleinовыми кислотами включают селективную гибридизацию олигонуклеотидов, селективную амплификацию или селективное удлинение праймеров,

- 20 но не ограничиваются ими. Например, можно приготовить олигонуклеотидные зонды, в которых известный полиморфный нуклеотид расположен в центре (аллель-специфичные зонды), и затем гибридизовать их с целевой ДНК при условиях, которые допускают гибридизацию, только если найдено полное соответствие (Saiki et al. (1986) Nature 324:163); Saiki et al (1989) Proc. Nati Acad. Sci USA 86:6230; и Wallace et al. (1979) Nucl. Acids Res. 6:3543). Такие технологии гибридизации аллель-специфичных
- 25 олигонуклеотидов можно применять для одновременного определения нескольких замен нуклеотидов в разных полиморфных областях маркера. Например, олигонуклеотиды, содержащие последовательности нуклеотидов специфических мутаций, присоединяют к гибридизующей мембране, и затем указанную мембрану гибридизуют
- 30 с меченной тестируемой нукleinовой кислотой. Анализ сигнала гибридизации позволяет выявить сущность нуклеотидов в тестируемой нукleinовой кислоте.

В качестве альтернативы совместно с настоящим изобретением можно применять технологию аллель-специфичной амплификации, которая зависит от селективной ПЦР-

- 35 амплификации. Олигонуклеотиды, применяемые в качестве праймеров для специфичной амплификации, могут содержать рассматриваемую мутацию в центре молекулы (так, чтобы амплификация зависела от дифференциальной гибридизации) (Gibbs et al (1989) Nucleic Acids Res. 17:2437-2448) или на самой дальней точке 3'-конца одного праймера, где при соответствующих условиях ошибочное спаривание может прервать или уменьшить полимеразное удлинение (Prossner (1993) Tibtech 11:238; Newton et al. (1989) Nucl. Acids Res. 17:2503). Также данную технологию называют «PROBE» или «Probe
- 40 Oligo Base Extension». Кроме того, может быть желательно ввести новый сайт рестрикции в область указанной мутации для возможности определения на основании расщепления (Gasparini et al (1992) Mol. Cell Probes 6:1).

Согласно еще одному варианту реализации идентификацию указанной мутации

- 45 осуществляют посредством лигирования олигонуклеотидных зондов (OLA), как описано, например, в Патенте США №4998617 и у Landegren, U. et al., (1988) Science 241:1077-1080. В протоколе OLA применяют два олигонуклеотида, которые разработаны так, чтобы была возможна их гибридизация со смежными последовательностями одной

цепи целевой молекулы. Один из указанных олигонуклеотидов соединяют с маркером разделения, например, биотинилируют, а к другому присоединяют поддающуюся определению метку. Если в целевой молекуле обнаруживается полностью комплементарная последовательность, указанные олигонуклеотиды будут

- 5 гибридизоваться так, что их концы соединяться и образуют субстрат лигирования. Затем лигирование позволяет восстановить меченный олигонуклеотид при помощи авидина или другого лиганда биотина. Nickerson, D. A. et al. описали способ определения нуклеиновых кислот, который сочетает в себе признаки ПЦР и OLA (Nickerson, D. A. et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 87:8923-8927). Согласно указанному способу
- 10 ПЦР применяют для достижения экспоненциальной амплификации целевой ДНК, которую затем определяют при помощи OLA.

Также согласно настоящему изобретению предложены способы определения однонуклеотидных полиморфизмов в маркере. Поскольку однонуклеотидные полиморфизмы входят в состав сайтов изменения, фланкированных областями с 15 неизмененной последовательностью, их анализ требует только лишь определения сущности одного нуклеотида, находящегося в сайте изменения, и нет необходимости определять полную последовательность гена для каждого субъекта. Было разработано несколько способов для облегчения анализа таких однонуклеотидных полиморфизмов.

Согласно одному варианту реализации полиморфизм одного основания можно 20 определить при помощи специализированного устойчивого к экзонуклеазе нуклеотида, как раскрывается, например, у Mundy, C.R. (Патент США №4656127 (включен в настоящую заявку посредством ссылки)). В соответствии с указанным способом праймеру, комплементарному аллельной последовательности непосредственно с 3'-конца до полиморфного сайта, позволяют гибридизоваться с целевой молекулой, взятой 25 у конкретного животного или человека. Если конкретный полиморфный сайт в целевой молекуле содержит нуклеотид, который комплементарен производному конкретного устойчивому к экзонуклеазе нуклеотиду, то такое производное будет включено в конец гибридизованного праймера. Такое включение придает праймеру устойчивость к экзонуклеазе, что делает возможным его определение. Поскольку сущность устойчивого 30 к экзонуклеазе производного в пробе известна, тот факт, что праймер? приобрел устойчивость к экзонуклеазам, указывает на то, что нуклеотид, присутствующий в полиморфном сайте целевой молекулы, был комплементарен производному нуклеотида, применявшемуся в указанной реакции. Указанный способ обладает тем преимуществом, что он не требует определения больших количеств данных о посторонних 35 последовательностях.

Согласно еще одному варианту реализации настоящего изобретения для определения сущности нуклеотида полиморфного сайта применяют способ, основанный на решении (Cohen, D. et al. Французский патент 2650840; Заявка РСТ № WO91/02087 (включена в настоящую заявку посредством ссылки)). Как и в способе Mundy, описанном в Патенте 40 США №4656127 (включен в настоящую заявку посредством ссылки), применяют праймер, который комплементарен последовательности аллеля непосредственно с 3'-конца до полиморфного сайта. Указанный способ позволяет определить сущность нуклеотида такого сайта при помощи меченых производных дидезоксинуклеотидов, которые, если они комплементарны указанному нуклеотиду в полиморфном сайте, 45 включают в конец указанного праймера.

Альтернативный способ, известный как генетический бит-анализ или GBA, описан у Goelet, P. et al. (Заявка РСТ №92/15712 (включена в настоящую заявку посредством ссылки)). В способе Goelet, P. et al. применяют смеси меченых терминаторов и праймер,

который комплементарен указанной последовательности с 3'-конца до полиморфного сайта. Меченный терминатор, который включается, таким образом определяется и комплементарен нуклеотиду, присутствующему в указанном полиморфном сайте целевой молекулы, которую анализируют. В отличие от этого, способ Cohen et al.

5 (Французский патент 2650840; Заявка PCT № WO91/02087 (включена в настоящую заявку посредством ссылки)) представляет собой анализ гетерогенных фаз, при котором праймер или целевая молекула иммобилизованы на твердой фазе.

Были описаны несколько способов управляемого праймерами включения нуклеотидов для оценки полиморфных сайтов в ДНК (Komher, J. S. et al., (1989) Nucl. Acids. Res. 17:

10 7779-7784; Sokolov, B. P., (1990) Nucl. Acids Res. 18:3671; Syvanen, A. - C., et al., (1990) Genomics 8:684-692; Kuppuswamy, M. N. et al., (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 88:1143-1147; Prezant, T. R. et al., (1992) Hum. Mutat. 1:159-164; Uguzzoli, L. et al., (1992) GATA 9: 107-112; Nyren, P. (1993) et al., Anal. Biochem. 208:171-175). Указанные способов

отличаются от GBA тем, что все они основаны на включении меченых

15 дезоксинуклеотидов для определения различий между основаниями в полиморфном сайте. При таком формате, поскольку указанный сигнал пропорционален количеству включенных дезоксинуклеотидов, полиморфизмы, которые возникают при проведении циклов с тем же нуклеотидом, могут приводить к обнаружению сигнала, пропорционального длительности цикла (Syvanen, A.C. , et al., (1993) Атпег. J. Hum.

20 Genet. 52:46-59).

Для определения сущности мутации полиморфной области, расположенной в кодирующей области маркера, можно применять и некоторые другие способы, которые были описаны выше. Например, идентификацию мутации, которая кодирует мутантный маркер, можно проводить при помощи антитела, специфически распознавающего

25 указанный мутантный белок, например, при иммуногистохимическом способе или иммунопреципитации. Антитела к маркерам дикого типа или мутантным формам маркеров можно получить в соответствии со способами, известными в технике.

В качестве альтернативы, можно измерить активность маркера, такую как связывание с лигандом маркера. Анализ связывания известен в технике и основан, например, на

30 получении клеток у субъекта и проведении экспериментов по связыванию с меченым лигандом с целью определения, отличается ли связывание с мутантной формой белка от связывания с указанным белком дикого типа.

VI. Примеры способов скрининга, основанных на ингибиравании ALK

Также согласно настоящему изобретению предложены способы идентификации

35 веществ, которые ингибируют полипептиды ALK (например, полипептиды EML4-ALK), тем самым подавляя пролиферацию, рост, дифференцировку, апоптоз и/или метастазирование раковых клеток. Указанные способы включают осуществление контакта тестируемого соединения с полипептидом ALK (например, полипептидами, приведенными в Таблице 1). Согласно некоторым вариантам реализации полипептид

40 ALK включает вариант (например, полипептиды, перечисленные в Таблице 1), который повышает риск частичного ингибиравания или нечувствительности к ингибираванию одним или более ингибиторами ALK. Соединение, которое является ингибитором метастазирования опухоли, можно идентифицировать путем определения эффекта тестируемого соединения на активность варианта полипептида ALK (включая, например,

45 связывание лиганда, такое как связывание АТФ и/или тирозинкиназную активность). В частном примере тестируемое вещество, которое ингибирует тирозинкиназную активность, по сравнению с активностью в отсутствие указанного тестируемого соединения, позволяют идентифицировать указанное тестируемое вещество как

ингибитор метастазирования опухоли. Если указанное соединение ингибирует активность варианта ALK, также можно оценивать его способность к подавлению роста опухоли и метастазирования.

В частности, активирующие тирозинкиназу мутанты, включая новые биологические маркеры согласно настоящему изобретению, перечисленные в Таблице 1 (например, мутанты ALK), применимы для идентификации соединений, которые можно применять при лечении, облегчении или профилактике новообразований, например, путем подавления или предупреждения пролиферации, роста, дифференцировки, апоптоза и/или метастазирования раковых клеток. В технике известен скрининг библиотек химических веществ с целью поиска молекул, которые могли бы модулировать, например, ингибировать, выступать в качестве антагонистов или агонистов, или имитировать действие. Указанные библиотеки химических веществ, например, могут представлять собой библиотеки пептидов, пептидомиметиков, библиотеки химически синтезированных соединений, рекомбинантных молекул, например, библиотеки фагового дисплея, и библиотеки веществ, транслируемых *in vitro*, библиотеки непептидных синтетических органических соединений.

Скрининг или создание, идентификация и селекция соответствующих высокоаффинных ингибиторов новых биологических маркеров согласно настоящему изобретению, приведенных в таблице 1 (например, мутантов ALK) можно провести при помощи различных способов. В общих чертах, они могут включать два основных принципа, но не ограничиваются ими. Один из принципов состоит в применении знаний о структуре целевого белка для разработки молекулы-кандидата, с которой он мог бы тесно взаимодействовать. Примером может служить компьютерное молекулярное проектирование, в частности, основанное на новой информации о структуре и функции, раскрываемое в настоящей заявке на Фигуре 6. Второй принцип состоит в применении комбинаторных или других библиотек молекул, на основании которых в большой библиотеке молекул проводят скрининг на аффинность к соответствующему целевому ферменту, или на способность к ингибированию активности целевого фермента. В еще одном примере можно проводить скрининг в панели антител на способность к ингибированию целевого фермента.

Некоторые варианты реализации, приводимые в настоящей заявке, основаны на определении способности конкретного соединения к ингибированию нового биологического маркера согласно настоящему изобретению, перечисленного в Таблице 1 (например, мутантов ALK). Тестируемое соединение можно оценивать на их возможную способность к лечению новообразований, либо прямо, либо косвенно путем сравнения их активности с активностью соединений с установленной полезностью при лечении новообразований. Например, способность тестируемого соединения к ингибированию связывания лиганда, такого как связывание АТФ и/или тирозинкиназная активность, в отношении новых биологических маркеров согласно настоящему изобретению, приведенных в таблице 1 (например, мутантов ALK) можно сравнивать со способностью известных ингибиторов ALK, таких как PF-02341066 and/or PDD. Согласно одному варианту реализации такие тестируемые соединения могут обладать ингибирующей способностью, которая составляет по меньшей мере 100%, по меньшей мере 99,9%, по меньшей мере 99,8%, по меньшей мере 99,7%, по меньшей мере 99,6%, по меньшей мере 99,5%, по меньшей мере 99,4%, по меньшей мере 99,3%, по меньшей мере 99,2%, по меньшей мере 99,1%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 98,5%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 97,5%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 96,5%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 95,5%, по меньшей мере 94%, по меньшей

мере 93,5%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 92,5%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 91,5%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 90,5%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 89,5%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 88,5%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 87,5%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 86,5%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 85,5%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 84,5%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 83,5%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 82,5%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 81,5%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 80,5%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 50% или любое значение в данном диапазоне в отношении ингибирования нового биологического маркера согласно настоящему изобретению, перечисленного в Таблице 1 (например, мутантов ALK) по сравнению с активностью известного ингибитора ALK при тех же условиях анализа. Согласно некоторым вариантам реализации клетки можно трансфецировать конструкцией, кодирующй новый биологический маркер согласно настоящему изобретению, перечисленный в Таблице 1 (например, мутанты ALK), дать им вступить в контакт с тестируемым соединением с присоединенным поддающимся определению маркером и анализировать на присутствие связанного тестируемого соединения. Согласно некоторым вариантам реализации в указанных трансфецированных клетках наблюдается связывание тестируемого соединения по сравнению с клетками, которые не были трансфецированы новым биологическим маркером согласно настоящему изобретению, перечисленным в Таблице 1 (например, мутанты ALK), и это указывает на то, что тестируемое соединение связывается с новым биологическим маркером согласно настоящему изобретению, перечисленным в Таблице 1 (например, мутанты ALK), экспрессируемым в указанных клетках. Обычно связывание указанного соединения определяют при помощи широкого спектра способов анализа, известных в технике, таких как ELISA, РИА и/или ВIAcore.

Можно проводить скрининг соединений по ингибированию или другим эффектам на активность нового биологического маркера согласно настоящему изобретению, перечисленного в Таблице 1 (например, мутанты ALK) с применением экспрессируемой рекомбинантной версии указанного фермента, гомолога или ортолога, выделенных из других видов. В качестве альтернативы клетки, экспрессирующие один из новых полипептидов-биологических маркеров, можно обрабатывать тестируемым соединением, и можно определять эффект тестируемого соединения на фосфорилирование специфической мишени, например, при помощи одной из технологий, описываемых в настоящей заявке. В одном примере определяют тирозинкиназную активность. Способы определения активности, влияющей на фосфорилирование тирозинкиназы (например, ингибирование) хорошо известны специалистам в данной области техники. В некоторых примерах тирозинкиназную активность можно определять путем оценки включения меченного фосфата (такого как ^{32}P -меченный фосфат) в субстрат, который может быть фосфорилирован новым биологическим маркером согласно настоящему изобретению, перечисленным в Таблице 1 (например, мутанты ALK) (например, белок или фрагмент

пептида, особенно, из компонентов, стоящих ниже в сигнальном пути). Согласно другим вариантам реализации тирозинкиназную активность можно измерить при помощи универсального набора для определения тирозинкиназной активности (например, Универсальный набор для определения тирозинкиназной активности («Takara Bio, Inc.», Мэдисон, Висконсин); набор для анализа тирозинкиназной активности («Millipore», Биллерика, Массачусетс)).

Согласно еще одному варианту реализации предложены способы скрининга, которые основаны также на определении того, сокращает ли указанное соединение рост клеток опухоли, например, рост клеток с установленной экспрессией мутанта активированной тирозинкиназы, такого как новый биологический маркер согласно настоящему изобретению, перечисленный в Таблице 1 (например, мутанты ALK). Можно применять разные линии клеток, которые можно отбирать в зависимости от ткани, которую требуется тестировать, которые хорошо известны специалистам в данной области техники (например, клетки BA/F3). Например, хорошо охарактеризованы многие линии клеток, и их применяют, например, в Национальном институте онкологии США (NCI) в своей программе скрининга новых противораковых препаратов.

Значительное и статистически значимое подавление роста клеток опухоли, такое, как возникающее при более чем приблизительно 50% дозы 100 мКМ, 90 мКМ, 80 мКМ, 70 мКМ, 60 мКМ, 50 мКМ, 40 мКМ, 30 мКМ, 20 мКМ, 10 мКМ, 9 мКМ, 8 мКМ, 7 мКМ, 6 мКМ, 5 мКМ, 4.5 мКМ, 4 мКМ, 3.5 мКМ, 3 мКМ, 2.5 мКМ, 2 мКМ, 1.5 мКМ, 1 мКМ, 900 нМ, 850 нМ, 800 нМ, 750 нМ, 700 нМ, 650 нМ, 600 нМ, 550 нМ, 500 нМ, 450 нМ, 400 нМ, 350 нМ, 300 нМ, 250 нМ, 200 нМ, 150 нМ, 100 нМ, 95 нМ, 90 нМ, 85 нМ, 80 нМ, 75 нМ, 70 нМ, 65 нМ, 60 нМ, 55 нМ, 50 нМ, 45 нМ, 40 нМ, 35 нМ, 30 нМ, 25 нМ, 20 нМ, 15 нМ, 10 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ, 1 нМ или менее, также указывает на то, что указанное соединение применимо при лечении новообразований. Можно определять значение ИКзо (концентрация, приводящая к 50% ингибированию) и применять его в целях сравнения. Данное значение равно концентрации препарата, необходимой для угнетения роста клеток опухоли на 50% относительно контроля.

Также данные значения можно применять к другим критериям. Например, согласно другим вариантам реализации, способы скрининга, предложенные в настоящей заявке, основаны также на определении того, вызывает ли тестируемое соединение апоптоз в культурах клеток опухоли. На основании морфологических и биохимических критериев можно выделить два типа гибели клеток: некроз и апоптоз. Некроз сопровождается повышенной проницаемостью плазматической мембранны, при которой происходит отек клеток и разрыв мембранны в течение нескольких минут. Апоптоз характеризуется образованием пузырьков на мемране, конденсацией цитоплазмы и активацией эндогенных эндонуклеаз.

Апоптоз возникает в природе во время нормального жизненного цикла тканей и во время эмбрионального развития органов и тканей. Также апоптоз можно вызвать разными стимулами, включая цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры, ионизирующими излучениями определенные химиотерапевтические препараты. Предполагают, что неадекватная регуляция апоптоза играет важную роль в развитии многих патологических состояний, включая рак, СПИД или болезнь Альцгеймера и др.

Скрининг тестируемых соединений можно проводить по индукции апоптоза с применением культур клеток опухоли, выдерживаемых при условиях, описанных выше. В некоторых примерах таких способов скрининга обработка клеток тестируемым соединением основано на применении либо преконфлюентных, либо постконфлюентных

культур, и обработке в течение одного - семи дней разными концентрациями тестируемых соединений. Апоптотические клетки можно измерять как в присоединенной, так и в «плавающей» части указанных культур. Обе части отбирают путем удаления надосадочной жидкости, обработки присоединенных клеток трипсином и объединения обоих препаратов после этапа центрифугирования в целях отмычки (10 минут, 2000 об/мин). После обработки тестируемым соединением культуры можно оценивать на присутствие апоптоза и некроза, например, при помощи флуоресцентной микроскопии после мечения акридиновым оранжевым и бромидом этидия. Специалистам в данной области техники известны многие способы измерения апоптотических клеток; например, один способ измерения числа апоптотических клеток был описан Duke & Cohen (Curr. Prot. Immuno., Coligan et al., eds., 3.17.1-3.17.1, 1992). Например, плавающие и присоединенные клетки отбирают посредством обработки трипсина и трижды промывают в ФСБ (фосфатно-солевом буфере). Затем аликовты клеток центрифугируют. Полученные гранулы повторно сусpendingируют в среде, в ФСБ готовят смесь красителей, содержащую акридиновый оранжевый и бромид этидия и тщательно смешивают клетки с указанной смесью. Затем указанную смесь можно поместить на предметное стекло и просматривают в поисках морфологических признаков апоптоза. Также можно количественно оценивать апоптоз путем измерения увеличения фрагментации ДНК в клетках, которые были обработаны тестируемыми соединениями. В продаже есть фотометрический иммуноферментный анализ (ИФА) для количественного определения *in vitro* гистон-ассоциированных фрагментов ДНК в цитоплазме (моно- и олигонуклеотидов), например, ELISA для определения клеточной гибели, «Boehringer Mannheim»).

Согласно дополнительному варианту реализации способы скрининга, предложенные в настоящей заявке, также включают определение того, снижает ли тестируемое соединение метастазирование опухоли, например, в модели метастазирования на животных. Способы оценки метастазирования опухоли известны специалистам в данной области техники (см., например, Khanna and Hunter, Carcinogenesis 26:513-523, 2005). Одна из моделей метастазирования основана на ксенотрансплантатах человек-мышь, в случае которых линии клеток рака или ткани человека трансплантируют мышам с иммунной недостаточностью (таким как мыши с ТКИД (тяжелый комбинированный иммунодефицит) или безтимусные мыши). В случае аналогичных способов линию клеток, которая была разработана с целью экспрессии новый биологический маркер согласно настоящему изобретению, перечисленный в Таблице 1 (например, мутанты ALK) можно трансплантировать мыши с иммунной недостаточностью. В одном примере клетки опухоли или линии клеток вводят непосредственно в системный кровоток. Участок инъекции в значительной мере ограничивает собой участок, в котором развиваются метастазы в данных экспериментальных системах. Наиболее частым участком введения клеток опухоли, применяемым в экспериментальных моделях метастазирования, является латеральная хвостовая вена у мыши, что преимущественно приводит к метастазам в легких. В отличие от этого, внутриселезеночное введение или введение в воротную вену клеток опухоли чаще всего применяют с целью развития метастазов в печени, а внутрисердечное введение клеток может приводить к метастазам в нескольких участках, включая кости. После введения клеток опухоли или других линий клеток в кровоток развитие метастазов в рассматриваемом участке (таком, как легкие) отслеживают в течение нескольких дней или недель. В другой модели оценки метастазирования опухоли применяют ортоптическую трансплантацию, при которой раковые клетки трансплантируют в анатомическую область или ткань, из которой

возникла данная опухоль (например, путем прямой инъекции или хирургической имплантации фрагментов опухоли). Спонтанные метастазы, которые возникают из ортотопной опухоли, можно оценивать в течение нескольких дней или недель.

Способность тестируемого соединения к сокращению или предупреждению

- 5 метастазирования опухоли можно оценивать путем введения тестируемого соединения животному после подкожной, внутримышечной инъекции, введения в кровоток или ортотопной трансплантации клеток опухоли. Можно оценивать количество, размер или время развития метастазов. Соединение, которое подавляет метастазирование опухоли, может сокращать количество метастазов, например, по меньшей мере на 10%,
- 10 по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95 или даже на 100% по сравнению с контрольной пробой. Соединение, которое подавляет
- 15 метастазирование опухоли, может уменьшать размер метастазов по сравнению с контрольной пробой. Аналогично, соединение, которое подавляет метастазирование опухоли, может отсрочивать начало развития метастазов, например, по меньшей мере на одну неделю, на две недели, на один месяц, шесть месяцев, один год или даже на неопределенный период времени.

20 VII. Примеры ингибиторов ALK

Способы, раскрываемые в настоящей заявке, включают идентификацию субъекта в качестве кандидата на лечение ингибитором нового биологического маркера согласно настоящему изобретению, перечисленного в Таблице 1 (например, мутанты ALK) с целью индукции гибели клеток опухоли, сокращения роста опухоли или снижения риска

- 25 метастазирования опухоли. Полипептиды - ингибиторы ALK известны специалистам в данной области техники. Например, PF-02341066, PDD, 2-метил-11-(2-метилпропил)-4-оксо-4,5,6,11,12,13-гексагидро-2Н-индазол[5,4-а]пиррол[3,4-с]карбазол-8-ил [4-(диметиламино) бензил]карбамат, (1S,2S,3R,4R)-3-{(5-хлор-2-[(1-этил-2,3,4,5-тетрагидро-6-метокси-2-оксо-1Н-1-бензазепин-7-ил)амино]-4-пиrimидинил}амино)бицикло[2,2,1]
- 30 гепт-5-ен-2-карбоксамид и NVP-TAE684, см. например, PNAS 104:270-275, 2007; Choi, Y.L. et al. (2008) Cancer Res. 68:4971-2976; и Biochemistry 48:3600-3609, 2009, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки).

Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты и заявки на патенты, упоминаемые в настоящей заявке,

- 35 включены посредством ссылки на их полную версию, как если бы каждая индивидуальная публикация, патент или заявка на патент были бы специфически и индивидуально указаны и включены посредством ссылки. В случае конфликта настоящая заявка, включая все данные в ней определения, сожжет урегулировать конфликт.

Также посредством ссылок на их полную версию в настоящую заявку включены

- 40 любые последовательности полинуклеотидов и полипептидов, где указывается их номер доступа, коррелирующий с входом в общедоступную базу данных, такую как база Института геномных исследований (TIGR) на международном интернет-сайте tigr.org и/или Национального центра биотехнологической информации на международном интернет-сайте ncbi.nlm.nih.gov.

45 ПРИМЕРЫ

Также настоящее исследование проиллюстрировано следующими примерами, которые не должны рассматриваться как ограничивающие. Содержание всех ссылок, фигур, перечислений последовательностей, патентов и опубликованных заявок на патенты,

цитируемых в настоящей заявке, включены в нее посредством ссылки.

Пример 1 - Материалы и методы для Примеров 2-4

a. секвенирование ДНК

Олиго(dT)-приморванную кДНК генерировали из образца РНК, экстрагированного

5 с применением системы EZ1 («Qiagen», Валенсия, Калифорния) и подвергали полимеразной цепной реакции (ПЦР из 30 циклов (состоящих из циклов при 98°C в течение 10 с и при 68°C в течение 1 мин) с применением полимеразы PrimeSTAR HS DNA («Takara Bio Inc.», Шига, Япония) и праймеров ALK-TK-F (5'-TACAACCCCAACTACTGCTTGCT-3') и ALK-TK-R1 (5'-

10 AGGCACTTCTCTCCTCTTCCAC-3'). Продукты ПЦР, соответствующие киназному домену ALK затем фрагментировали и секвенировали на Геномном анализаторе Illumina II (GAII) на протяжении 76 оснований с обоих концов при помощи системы

15 секвенирования парных концов («Illumina», Сан-Диего, Калифорния). Исходные данные считывания качественно фильтровали на основании присутствия последовательностей

15 ПЦР-праймеров и q-значения ≥20 для всех оснований. Прошедшие через фильтр показатели затем выравнивали с последовательностью кДНК ALK с применением алгоритма Bowtie (доступен на международном сайте bowtie-bio.sourceforge.net/index.shtml). Для капиллярного секвенирования на Генетическом анализаторе 3130×1 («Applied Biosystems», Фостер Сити, Калифорния), продукты секвенирования готовили из кДНК 20 с применением того же набора праймеров или с применением сочетания праймеров EA-F-g-S (5'-CCACACCTGGGAAAGGACCTAAAG-3') и ALK-TK-R2 (5'-CCTCCAAATACTGACAGGCCACAGG-3').

b. Мутантные EML4-ALK

кДНК, кодирующую вариант EML4-ALK, меченный эпитопом FLAG, (Soda, M. et al.

25 (2007) Nature 448:561-566) вводили в вектор на основе ретровируса pMX-iresCDS (Yamashita Y. et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:39012-39020) для одновременной экспрессии EML4-ALK, меченного эпитопом FLAG, и CD8 мыши. Замены нуклеотидов, соответствующие мутациям C1156Y и L1196MB ALK, вводили в указанную плазмиду по отдельности или вместе, чтобы экспрессировать EML4-ALK(C1156Y), EML4-ALK

30 (L1196M) или EML4-ALK(C1156Y/L1196M). Рекомбинантные вирусы на основе указанных плазмид генерировали с применением пакующей клеточной линии, BOSC23 (Pear, W.S. et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:8392-8396), и применяли их для инфицирования линии интерлейкин-3-зависимых клеток мышей BA/F3 (Palacious, R. et al. (1985) Cell 41: 727-734). Полученные в результате C08-положительные клетки очищали с применением

35 колонки miniMACS для отделения клеток и магнитных микроносителей с антителами к CD8 (и те, и другие компании «Miltenyi Biotec», Гладбах, Германия). PF-02341066 приобретали у компании «Selleck».

Для исследования фосфорилирования тирозина EML4-ALK клетки BA/F3, экспрессирующие указанный гибридный белок, подвергали действию ингибиторов ALK 40 в течение 15 ч, после которого EML4-ALK подвергали иммунопреципитации из лизатов клеток с применением антител к FLAG («Sigma-Aldrich», Сент-Луис, Миссури) и далее подвергали иммуноблоттингу с применением антител к Tyr¹⁶⁰⁴-фосфорилированной ALK («Cell Signaling Technology», Данверс, Массачусетс). Анализ киназной активности in vitro проводили при комнатной температуре в течение 30 мин, как было описано ранее (Donella-Deana, A. et al. (2005) Biochemistry 44:8533-8542) с применением синтетического пептида YFF («Operon Biotechnologies», Хантсвилл, Алабама).

Пример 2 - Новые мутации ALK, ассоциированные с устойчивостью с к ингибиторам тирозинкиназной активности ALK

Пациентом был мужчина в возрасте 28 лет, курильщик в анамнезе, и в апреле 2008 г. ему был поставлен диагноз adenокарцинома легких на клинической стадии T4N3M1. С учетом того, что опухоль не содержала мутаций EGFR, пациенту проводили стандартную химиотерапию, которая привела к прогрессированию заболевания с 5 образованием метастазов в головном мозге и костях. В ноябре 2008 г. присутствие мРНК варианта 1 EML4-ALK в опухоли было подтверждено при помощи ПЦР с обратной транскрипцией в пробе мокроты, а также при помощи флуоресцентной гибридизации *in situ* в пробе ткани, отобранный при биопсии. Таким образом, цитированного пациента включили в исследование PF-02341066, и он испытал значительное улучшение 10 общего состояния (снижение с 4 до 2 уровня). Хотя указанный пациент демонстрировал «частичный ответ» на лечение, плевральный выпот полностью устраниить не удалось. Однако после 5 месяцев лечения опухоль снова начала быстро расти, что привело к 15 увеличению плеврального выпота и образованию множественных раковых узелков в обоих легких. Пациент вышел из исследования в мае 2009 г., и затем плевральный выпот был отобран для молекулярного анализа.

На основании того, что опухоль возобновила рост, несмотря на непрерывное введение ингибитора ALK, было решено определить, не приобрела ли указанная опухоль вторичные генетические изменения, придающие устойчивость к данному лекарственному препарату. Кроме того, учитывая тот факт, что устойчивость к ИТК часто возникает 20 вследствие приобретенных мутаций в целевой киназе, оценивалась возможность того, что в самой EML4-ALK, возникли аминокислотные замены.

Для молекулярного анализа опухоли пациента до и после лечения, соответственно, были доступны образцы мокроты (ID J-#1) и плеврального выпота (ID J-#13). С учетом 25 того, что доля клеток опухоли в обоих образцах может различаться, для проведения глубокого секвенирования кДНК EML4-ALK, полученной из указанных образцов, применяли секвенатор нового поколения. Затем кДНК, соответствующая тирозинкиназному домену ALK, из обоих образцов амплифицировали (Фигура 1А), фрагментировали и подвергали секвенированию при помощи системы ГАП. Для сравнения аналогичный анализ проводили в линии клеток НМКРЛ, 30 позитивной по EML4-ALK, - H2228, и в трех других клинических образцах, также позитивных по указанному гибридному белку. В кДНК из указанных четырех образцов выявили известный однонуклеотидный полиморфизм, rs3 795850 (Фигура 1В). Кроме того, замену T→C в положении, соответствующем нуклеотиду 4230 в кДНК ALK дикого типа человека (номер доступа в GenBank NM_004304) в кДНК J-#1 выявляли с низкой 35 частотой (839%). Кроме того, два новых изменения - замены G→A и C→A в положениях, соответствующих нуклеотидам 4374 и 4493 в кДНК ALK дикого типа человека выявляли с частотой 41,8 и 14,0%, соответственно в кДНК J-#113. Никаких других сопутствующих изменений в киназном домене кДНК, полученном из любого из указанных образцов, не было (присутствующих ≥5% считываний).

Указанные нуклеотидные замены были впоследствии подтверждены на секвенаторе Сангера. Чтобы исключить возможность того, что указанные мутации возникли в эндогенных ALK дикого типа, а не в EML4-ALK, также провели ПЦР с прямым праймером, направленным на кДНК EML4 так, чтобы могла амплифицироваться только гибридная кДНК (Фигура 1А). Замену T4230C не удалось определить среди 45 сотен гибридных кДНК из образца J-#1, что указывает на то, что это был артефакт, который возник при начальной ПЦР или на этапе секвенирования ГАП.

Однако замены и G4374A, и C4493A без труда были подтверждены при секвенировании по Сангеру. Из 73 клонов кДНК, секвенированных для образца J-#113,

34 клона (46,6%) были позитивны по G4374A, 11 (15,1%) были позитивны по C4493A, а остальные клонны (38,4%) были клонами дикого типа (Фигура 1С). Хотя анализ на основе ПЦР охватывал оба положения нуклеотидов в одних и тех же продуктах, ни один из продуктов не содержал двух мутаций одновременно, что указывает на то, что

5 каждая из мутаций происходила независимо. Фрагменты генома, зключающие в себе положения G4374 или C4493, также амплифицировали посредством ПЦР и подвергали нуклеотидному секвенированию, что привело к подтверждению присутствия каждой из замен в геноме опухоли (Фигура 2).

10 Замены G4374 или C4493 приводят к заменам Cys→Tyr и Leu→Met в положениях, соответствующих аминокислотам 1156 и 1196, соответственно, ALK человека дикого типа.

Пример 3 - Новые мутации в ALK придают устойчивость к ингибиторам протеинкиназной активности ALK

Далее определяли, влияют ли такие замены аминокислот на чувствительность EML4-ALK к ингибиторам ALK. EML4-ALK дикого типа, одиночные мутанты EML4-ALK (C1156Y) и EML4-ALK(L1196M), и двойные мутанты EML4-ALK(C1156Y/L1196M) экспрессировали по отдельности в клетках BA/F3, и затем указанные клетки подвергали действию ингибиторов ALK. PF-02341066 ингибировал рост клеток BA/F3, экспрессирующих EML4-ALK дикого типа с зависимостью от концентрации (Фигура 20 4А). В отличие от этого клетки, экспрессирующие мутанты либо C1156Y, либо L1196M, проявляли значительно сниженную чувствительность к указанному препарату, и повторные эксперименты показали, что клетки BA/F3, экспрессирующие EML4-ALK (L1196M), были более устойчивы к PF-02341066, чем клетки, экспрессирующие EML4-ALK(C1156Y) (Фигура 3). Присутствие обеих мутаций не приводило к аддитивному 25 эффекту на устойчивость клеток к PF-02341066. Указанные данные, таким образом, показали, что каждая из мутаций C1156Y и L1196M придает устойчивость к указанному препарату.

Фосфорилирование тирозина EML4-ALK оценивали способом иммуноблоттинга с применением антител, специфичных в отношении ALK, фосфорилированной по Tyr1604. 30 Хотя воздействие на клетки BA/F3 препарата PF-02341066 приводило к выраженному ингибированию фосфорилирования тирозина в EML4-ALK дикого типа, оно не оказывало значимого действия на фосфорилирование EML4-ALK(C1156Y) или EML4-ALK(L1196M) (Фигура 4В). В согласии с указанными результатами анализ киназной активности *in vitro* показал, что мутанты EML4-ALK C1156Y и L1196M были менее 35 чувствительны к ингибированию ферментативной активности препаратом PF-02341066, чем белок дикого типа (Фигура 4С). Как и в случае подавления роста клеток (Фигура 4А), мутант L1196M был более устойчивым к ингибированию киназной активности препаратом PF-02341066, чем мутант C1156Y (Фигура 4С).

Пример 4 - Структурно-функциональная взаимосвязь между новыми мутациями 40 ALK и устойчивостью к ингибиторам тирозинкиназной активности ALK

На Фигуре 5 показаны положения Cys1156 и Leu 1196 в модели трехмерной структуры киназного домена ALK построенной на основании кристаллической структуры родственной киназы - рецептора инсулина. Первый остаток расположен вблизи N-конца предсказанной петли αС, а также близко от верхней створки АТФ-связывающего 45 кармана. В указанном положении в других тирозинкиназах ни о каких активирующих мутациях не сообщалось. Leu 1196 в ALK соответствует Thr315 в ABL1 и Thr790 в EGFR, каждый из которых является сайтом, где наиболее часто возникают мутации, придающие устойчивость к ИТК, в данных киназах (Deininger, M. et al. (2005) Blood 105:2640-2653;

Linardou, H. et al. (2009) *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 6:352-366). Указанный «привратниковый» сайт расположен на нижней поверхности АТФ-связывающего кармана (Фигура 5), и известно, что присутствие аминокислоты с массивной боковой цепью в данном положении препятствует связыванию со многими ИТК (Shah, N.P. et al. (2002) *Cancer Cell* 2:117-125; Tsao, M.S. et al. (2005) *N. Engl. J. Med.* 353:133-144).

Таким образом, были идентифицированы две мутации *de novo* в киназном домене EML4-ALK, которые придают устойчивость ко многим ингибиторам ALK. На основании того, что ни в одной из кДНК EML4-ALK не отмечалось присутствия обеих мутаций, предполагается, что каждая мутация развивалась независимо в отдельных субклонах указанной опухоли.

Не вдаваясь в теорию, при условии, что кДНК, приготовленная из мокроты пациента до лечения, не содержала нуклеотидных замен, соответствующих мутациям C1156Y или L1196M, вероятно, что указанные субкллоны опухоли приобрели указанные мутации *de novo* во время лечения препаратом PF-02341066. Однако поскольку плевральный выпот нельзя было исследовать до лечения, возможность того, что клетки опухоли с мутантами C1156Y или L1196M, уже были в плевральном выпоте при первом поступлении пациента, полностью исключить нельзя. Если бы это было так, указанная опухоль могла бы приобрести другие, еще неизвестные мутации за 5-месячный период лечения препаратом PF-02341066, которые бы обусловили ее дальнейший быстрый рост. Однако субкллоны клеток опухоли с мутациями C1156Y или L1196M должны были обладать устойчивостью к начальному лечению и должны были увеличиться во время курса лечения. На самом деле никаких признаков разрастания опухоли у пациента по меньшей мере в течение 5 месяцев не было, что указывает на то, что мутации C1156Y и L1196M развились во время лечения PF-02341066. Данное положение также получает дополнительное подтверждение в связи с тем фактом, что мутация T790M в EGFR придает устойчивость к гефитинибу или эрлотинибу, выявляемую у пациентов, ранее получавших ИТК, но редко обнаруживаемую у пациентов, не подвергавшихся лечению (Pao, W. et al. (2005) *PLoS Med.* 2:e73).

Замены аминокислот в привратниковом положении нескольких тирозинкиназ обнаруживались в опухолях, подвергавшихся лечению ИТК (Kobayashi, S. et al. (2005) *N. Engl. J. Med.* 352:786-792; Pao, W. et al. (2005) *PLoS Med.* 2:e73; Shah, N.P. et al. (2002) *Cancer Cell* 2:117-125; Cools, J. et al. (2003) *N. Engl. J. Med.* 348:1201-1214; Tamborini, E. et al. (2004) *Gastroenterology* 127:294-299). Хотя для EML4-ALK или ALK ни о каких мутациях в указанном сайте не сообщалось, эффекты разных искусственным замен аминокислот в привратниковом положении NPM-ALK - другой гибридной раковой киназы для ALK недавно были исследованы (Lu, L. et al. (2009) *Biochemistry* 48:3600-3609). В согласии с данными настоящего анализа клеток опухоли *in vivo*, было показано, что введение Met в данное положение делает NPM-ALK более устойчивой к многим ингибиторам ALK.

В отличие от замен в привратниковом положении, никаких сообщений для тирозинкиназ об активирующих мутациях в положении, расположенные непосредственно от N-конца до αC-спирали(Cys1156 в ALK), не было. Хотя замена Thr→Ile в соответствующем положении EGFR была описано в одном случае НМКРЛ, ее значимость для чувствительности к препаратам не исследовалась (Tsao, M.S. et al. (2005) *N. Engl. J. Med.* 353:133-144). Значимость спирали αC для аллостерической регуляции ферментативной активности была продемонстрирована для серин-треониновых киназ (Hindie, V. et al. (2009) *Nat. Chem. Biol.* 5:758-764). Замена в положении Cys1156 в ALK, следовательно, может аллостерически интерферировать со связыванием ИТК, или Cys1156 может непосредственно участвовать в физическом взаимодействии между

киназным доменом и ИТК.

Эквиваленты

Специалисты в данной области техники должны знать, или могут установить с применением не более чем стандартных экспериментов, множество эквивалентов

⁵ вариантов реализации настоящего изобретения, описанных в настоящей заявке.

Предполагается, что такие эквиваленты включены в следующую формулу изобретения.

Формула изобретения

1. Способ идентификации субъекта, страдающего раковым заболеванием или имеющего риск развития ракового заболевания, как имеющего повышенный риск нечувствительности к лечению ингибитором ALK, включающий:

анализ пробы, взятой у субъекта, на присутствие одной или более молекул полинуклеотидов мутантных ALK, кодирующих полипептиды мутантной ALK, содержащий мутацию C1156Y и/или L1196M, или одного или более полипептидов мутантных ALK, содержащих мутацию C1156Y и/или L1196M, или обоих типов молекул,

¹⁵ причем присутствие одной или более молекул полинуклеотидов мутантных ALK или одного или более полипептидов мутантных ALK или обоих типов молекул указывает на то, что указанный субъект имеет повышенный риск нечувствительности к лечению ингибитором ALK.

2. Способ по п. 1, в котором указанный субъект ранее не подвергался лечению ингибитором ALK, или ранее подвергался лечению ингибитором ALK, и у него развилась по меньшей мере частичная устойчивость к ингибитору ALK.

3. Способ по п. 1, в котором указанное раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из анапластической крупноклеточной лимфомы, нейробластомы, рака молочной железы, рака прямой и ободочной кишки, воспалительных миофибробластных опухолей и немелкоклеточного рака легких.

4. Способ по п. 1 или 2, в котором указанный ингибитор ALK выбирают из группы, состоящей из PF-02341066, PDD, 2-метил-11-(2-метилпропил)-4-оксо-4,5,6,11,12,13-гексагидро-2Н-индазол[5,4-а]пиррол[3,4-с]карбазол-8-ил [4-(диметиламино)бензил] карbamата, (1S,2S,3R,4R)-3-({5-хлор-2-[(1-этил-2,3,4,5-тетрагидро-6-метокси-2-оксо-1Н-1-бензазепин-7-ил)амино]-4-пиrimидинил}амино)бицикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-карбоксамида и NVP-TAE684.

5. Способ по п. 1, в котором указанную пробу выбирают из группы, состоящей из мокроты, бронхоальвеолярного смыва, плеврального выпота, ткани, цельной крови, сыворотки, плазмы, соскоба слизистой щеки, слюны, спинномозговой жидкости, мочи, кала, циркулирующих клеток опухоли, циркулирующих нукleinовых кислот и костного мозга.

6. Способ по п. 5, в котором указанная проба представляет собой ткань; причем указанная ткань представляет собой ткань опухоли или раковую ткань.

7. Способ по п. 1, в котором указанная проба содержит клетки.

8. Способ по п. 1, в котором одну или более мутаций в ALK оценивают в тесте с гибридизацией нукleinовых кислот.

9. Способ по п. 1, в котором одну или более мутаций в ALK оценивают путем полимеразной цепной реакции.

45 10. Способ по п. 1, в котором уровень экспрессии одного или более полипептидов ALK определяют с использованием реагента, который специфически связывается с одним или более полипептидами ALK.

11. Способ по п. 1, в котором указанный реагент выбирают из группы, состоящей

из антитела, производного антитела и фрагмента антитела.

12. Способ по п. 1, в котором количество одного или более полипептидов мутантной ALK сравнивают с контрольной пробой.

13. Способ по п. 1, в котором одну или более мутаций в ALK оценивают в первый

5 момент времени и по меньшей мере в один последующий момент времени.

14. Способ по п. 1, в котором указанная проба содержит эмбриональную или соматическую геномную ДНК.

15. Набор для определения химиочувствительности субъекта, страдающего раковым заболеванием, к лечению ингибитором ALK, включающий: реагент, который

10 специфически связывается с одной или более молекулами полинуклеотидов мутантной ALK, кодирующих полипептид мутантной ALK, содержащий мутацию C1156Y и/или L1196M, или полипептидов мутантных ALK, содержащих мутацию C1156Y и/или L1196M; и инструкцию по применению, причем указанные реагенты включают:

(а) один или более полинуклеотидных зондов, каждый из которых содержит

15 полинуклеотидную последовательность, которая комплементарна последовательности нуклеотидов, кодирующей полипептид мутантной ALK, содержащий мутацию в C1156Y и/или L1196M, или

(б) антитело, производное антитела или фрагмент антитела к полипептиду, содержащему мутацию C1156Y и/или L1196M.

20 16. Набор по п. 15, дополнительно включающий ингибитор ALK.

17. Набор по п. 15, причем указанный реагент содержит один или более полинуклеотидных зондов, каждый из которых содержит полинуклеотидную последовательность, которая комплементарна последовательности нуклеотидов, кодирующей полипептид мутантной ALK, содержащий мутацию C1156Y и/или L1196M.

25 18. Набор по п. 17, в котором указанные зонды содержат полинуклеотиды длиной от приблизительно 50 до 10^7 нуклеотидов.

19. Набор по п. 17, в котором указанные зонды выбраны из группы, состоящей из олигонуклеотидов, молекул кДНК, молекул РНК и синтетических генных зондов, содержащих нуклеотидные основания.

30 20. Набор по п. 17, в котором указанный реагент содержит антитело, производное антитела или фрагмент антитела к полипептиду, содержащему мутацию C1156Y и/или L1196M.

21. Способ определения, изменяет ли тестируемое соединение активность одного или более полипептидов мутантных ALK, включающий:

35 (а) осуществление контакта клеток млекопитающих, трансфенированных конструкцией, кодирующей один или более полипептидов мутантных ALK, содержащих мутацию в C1156Y и/или L1196M, с тестируемым соединением; и

40 (б) оценку активности одного или более полипептидов мутантных ALK в указанных клетках млекопитающих, причем изменение активности одного или более полипептидов мутантных ALK в присутствии тестируемого соединения по сравнению с контрольным экспериментом указывает на то, что тестируемое соединение является модулятором одного или более полипептидов мутантных ALK.

22. Способ по п. 21, в котором указанный контроль включает клетки млекопитающего, экспрессирующие полипептид ALK дикого типа.

45 23. Способ по п. 22, в котором активность одного или более полипептидов мутантных ALK выбирают из группы, состоящей из: связывания АТФ, тирозинкиназной активности, пролиферации раковых клеток, роста опухоли, количества опухолей, апоптоза и метастазирования опухоли.

24. Способ по п. 21, в котором указанный контрольный эксперимент включает клетки млекопитающего, экспрессирующие один или более полипептидов мутантных ALK в отсутствие тестируемого соединения.

25. Способ по п. 23, в котором активность одного или более полипептидов мутантных

5 ALK выбирают из группы, состоящей из: связывания АТФ, тирозинкиназной активности, пролиферации раковых клеток, роста опухоли, количества опухолей, апоптоза и метастазирования опухоли.

26. Способ по п. 1, в котором определяют присутствие одной или более молекул полинуклеотидов мутантных ALK, и одна или более молекул полинуклеотидов

10 мутантных ALK выбраны из группы, состоящей из:

a. кДНК мутантной ALK, содержащей мутацию G4374A; и

b. кДНК мутантной ALK, содержащей мутацию C4493A.

27. Способ по п. 1, в котором определяют присутствие одного или более мутантных полипептидов, и одна или более молекул полипептидов мутантных ALK выбраны из

15 группы, состоящей из:

a. мутантного белка ALK, содержащего мутацию C1156T; и

b. мутантного белка ALK, содержащего мутацию L1196M.

28. Способ по п. 5, в котором ингибитор ALK представляет собой PF-02341066.

29. Набор по п. 17, в котором одна или более молекул полипептидов или

20 полинуклеотидов мутантной ALK выбраны из группы, состоящей из:

a. кДНК мутантной ALK, содержащей мутацию G4374A; и

b. кДНК мутантной ALK, содержащей мутацию C4493A.

30. Набор по п. 18, в котором ингибитор ALK представляет собой PF-02341066.

25

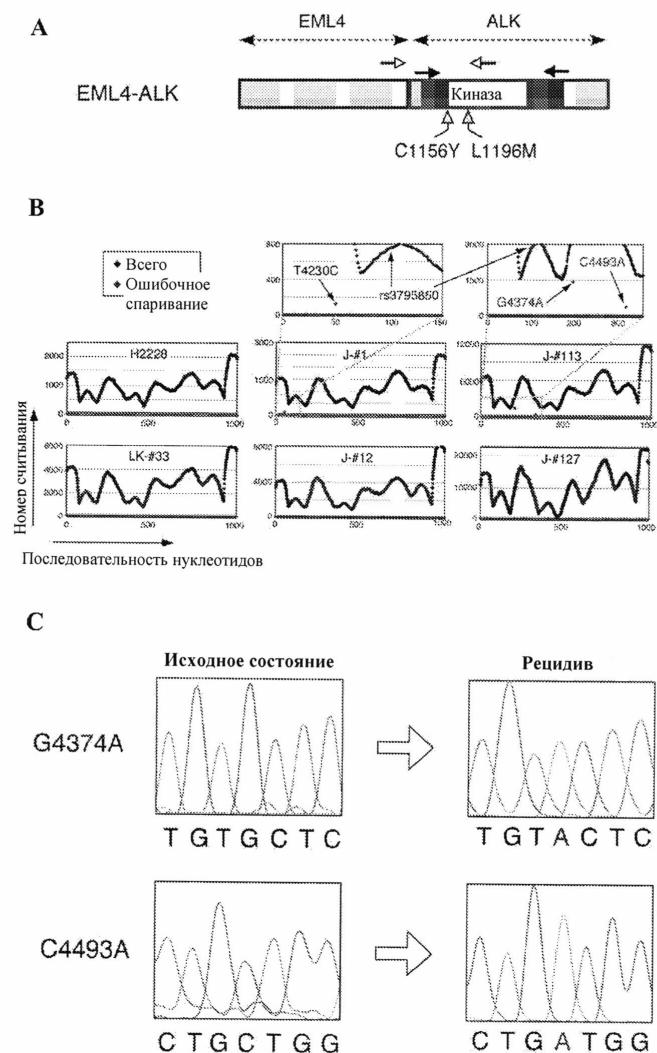
30

35

40

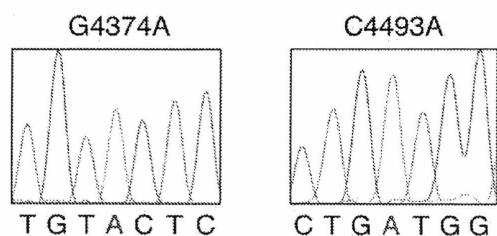
45

ФИГУРА 1

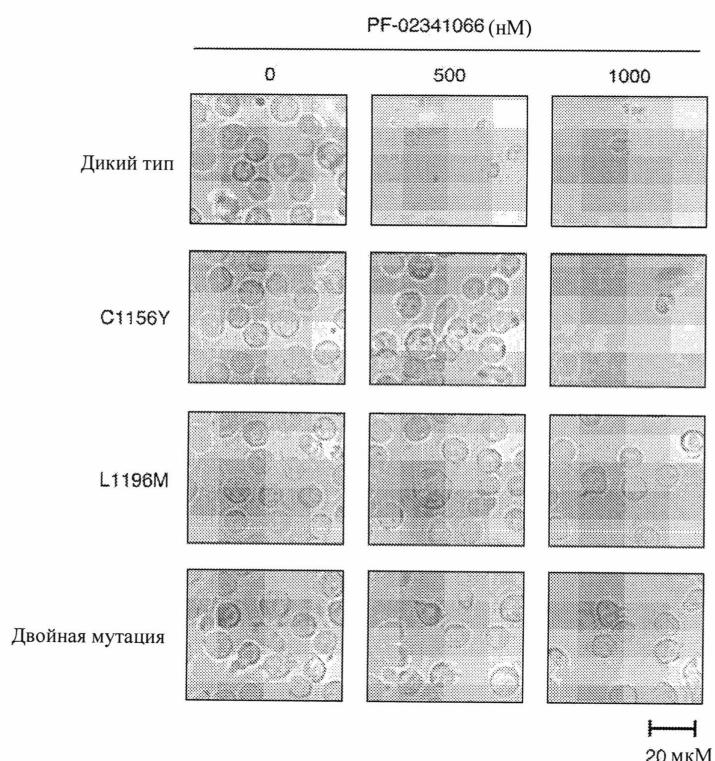


2/4

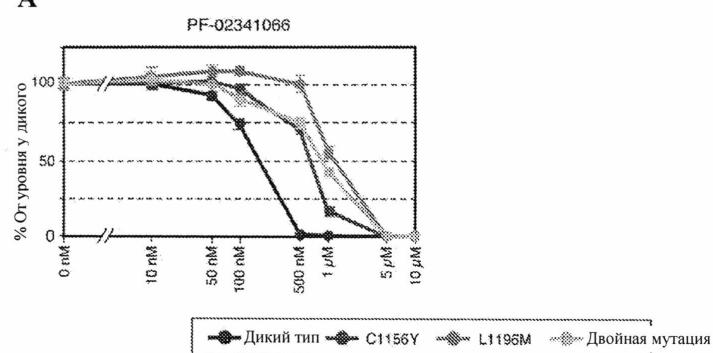
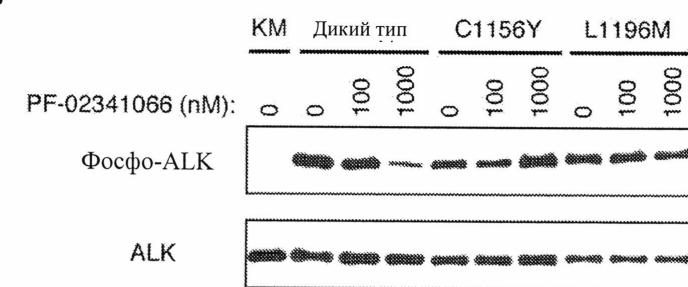
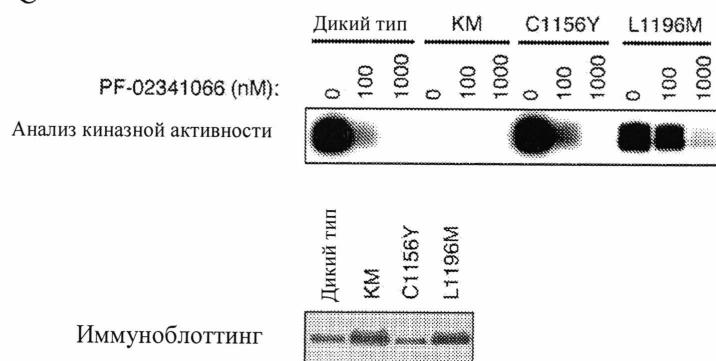
ФИГУРА 2



ФИГУРА 3

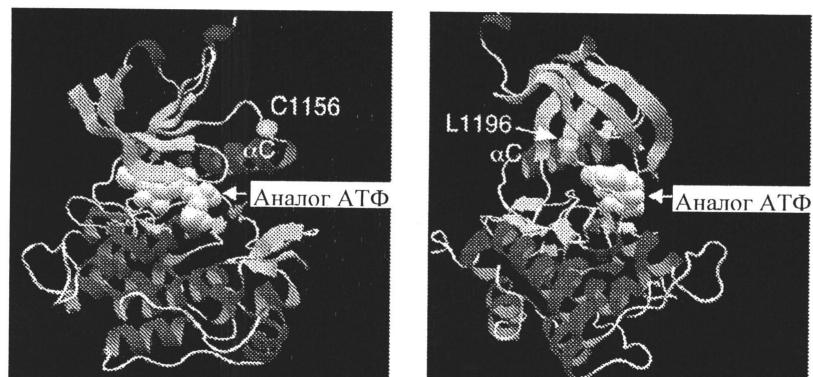


ФИГУРА 4

A**B****C**

4/4

ФИГУРА 5



Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU
ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> джичи медикал юниверсити

<120> ИДЕНТИФИКАЦИЯ, ОЦЕНКА И ЛЕЧЕНИЕ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИЛИ ПРИОБРЕТЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ИНГИБИТОРАМ ALK

<130> CGX-003.25

<140> PCT/IB2011/000382
<141> 2011-02-04

<150> 61/337,465
<151> 2010-02-04

<160> 40

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 6222

<213> Н

<400> 1
gggggcggca gcgggtggtag cagctggtag ctcccgccgc ctctgttcgg agggtcgcgg 60
ggcaccgagg tgctttccgg ccgcacctg gtcggccacc caaagccgcg ggcgctgatg 120
atgggtgagg agggggcggc aagatttcgg gcgcctctgc cctgaacgcc ctcagctgt 180
gcgcgggggg ccgcctccagt gcctgcgaac tctgaggagc cgaggcgcgg gtgagagcaa 240
ggacgctgca aacttgcgc a gcgcgggggc tgggattcac gcccagaagt tcagcaggca 300
gacagtccga agccttccc cagcggagag atagcttgag ggtgcgcgaag acggcagcc 360
ccgcctctgg ttcccgccca gaccggcag aagagcttgg aggagccaaa aggaacgcaa 420
aaggcggcca ggacagcgtg cagcagctgg gagccgcgt tctcagcctt aaaagttgca 480
gagattggag gctgccccga gaggggacag accccagctc cgactgcggg gggcaggaga 540
ggacggtaacc caactgccac ctcccttcaa ccatacgatgt tcctctgtac cgagcgcagc 600
gagctacaga cgggggcgcg gcactcggcg cggagagcgg gaggctcaag gtcccagcca 660
gtgagccca g tgtgcttgag tgtctcttgg a ctcgccttgc agcttccagg tctgtttcat 720
ttagactcct gctgcctcc gtgcagttgg gggaaagcaa gagacttgcg cgcacgcaca 780
gtcctcttgg a gatcagggtgg aaggagccgc tgggtaccaa ggactgttca gagccttcc 840
ccatctcggg gagagcgaag ggtgaggctg ggcgggaga gcagtgtaaa cggccctcctc 900
cgccgggatg ggagccatcg ggctcctgtg gctcctgcgc ctgctgttt ccacggcagc 960
tgtgggctcc gggatgggga cggccagcg cgcgggctcc ccagctgcgg ggccggcgt 1020
gcagccccgg gagccactca gctactcgcg cctgcagagg aagagtctgg cagttgactt 1080
cgtggtgccc tcgctttcc gtgtctacgc cggggaccta ctgctgccac catcctcctc 1140
ggagctgaag gctggcaggc cggaggcccg cggctcgcta gctctggact ggcggccgt 1200
gctcagggtt gctggggccgg cgccgggggt ctccctggacc gccggttcac cagcccccggc 1260
agaggcccg acgctgttcca gggtgctgaa gggcggctcc gtgcgcgaagc tccggcgtgc 1320

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | |
|-----------|--------|------------|-----------|------------|------------|------|
| caagcagg | tgctgg | ttggcgagga | ggcgatctt | gagggttgc | tcgggcccc | 1380 |
| cggggagg | cg | ctgtgggg | tgc | tccagt | aatctcagc | 1440 |
| tcgccaagg | gc | gaagggc | tgaggatcc | cctgatgccc | gagaagaagg | 1500 |
| ggcagag | gag | ggaaggctgt | ccgcggca | tcgcgc | cagcccccc | 1560 |
| gatttcgg | actgg | tata | gtccttgg | atcaccaaca | aacatgc | 1620 |
| tgattat | ttt | acatgg | atc | ac | tcac | 1680 |
| tcgcagcc | ga | tatgg | tctgg | atgtc | gagctt | 1740 |
| tccactgc | cat | gac | ctcag | acc | agagct | 1800 |
| ctcccagat | g | act | ttg | atgg | gg | 1860 |
| ctcttctc | ctt | ctca | act | cc | tc | 1920 |
| gaggagc | ag | gag | act | gtc | ctgg | 1980 |
| tggaagg | gt | at | ggc | cc | cc | 2040 |
| gcccact | cc | gg | act | cc | cc | 2100 |
| cccat | tt | tt | cc | cc | cc | 2160 |
| cttcttgc | ct | ta | aa | at | at | 2220 |
| gag | tc | ttt | tt | cc | cc | 2280 |
| ccaggact | gt | cc | cc | cc | cc | 2340 |
| ttactg | ca | ttt | gg | cc | cc | 2400 |
| tcctcaat | gg | ca | gg | cc | cc | 2460 |
| tctattgc | t | at | cc | cc | cc | 2520 |
| gtttctg | c | cc | at | cc | at | 2580 |
| agtcttg | gg | aa | ac | cc | cc | 2640 |
| caggatgg | tc | gg | cc | at | cc | 2700 |
| gcctct | ct | at | tt | gg | cc | 2760 |
| atccagag | cc | at | cc | cc | cc | 2820 |
| tagcggag | ag | at | cc | cc | cc | 2880 |
| aaacccaa | ac | cc | cc | cc | cc | 2940 |
| ccctacag | tt | cc | cc | cc | cc | 3000 |
| ggcacagt | gc | aa | ac | cc | cc | 3060 |
| ccccctg | aaa | gg | ca | cc | cc | 3120 |
| ctacggag | ct | gg | cc | gg | cc | 3180 |
| tgtgctgg | gc | tt | gg | cc | gg | 3240 |
| gggagagg | ac | ca | cc | cc | cc | 3300 |
| caatgtg | at | ca | cc | cc | cc | 3360 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | |
|--|------|
| aggaggaggg ggtggagcca cctacgtatt taagatgaag gatggagtgc cggtgcccct | 3420 |
| gatcattgca gccggaggtg gtggcagggc ctacggggcc aagacagaca cgttccaccc | 3480 |
| agagagactg gagaataact cctcggttct agggctaaac ggcaattccg gagccgcagg | 3540 |
| tggtgaggt ggcttgaatg ataacacttc cttgctctgg gccggaaaat ctttgcagga | 3600 |
| gggtgccacc ggaggacatt cctgccccca ggccatgaag aagtgggggt gggagacaag | 3660 |
| agggggtttc ggaggggggtg gaggggggtg ctccctcaggt ggaggaggcg gaggatatat | 3720 |
| aggcggcaat gcagcctcaa acaatgaccc cgaaatggat gggaaagatg gggtttcctt | 3780 |
| catcagtcca ctgggcatcc tgtacacccc agcttaaaa gtatggaaag gccacgggaa | 3840 |
| agtgaatatt aagcattatc taaactgcag tcactgttagt gtagacgaat gtcacatggaa | 3900 |
| ccctgaaagc cacaaggtaa tctgctctg tgaccacggg acggctgtgg ctgaggatgg | 3960 |
| cgtctcctgc atttgtcac ccaccccgga gccacacctg ccactctcgc tgatcctctc | 4020 |
| tgtggtgacc tctgcccctcg tggcccccct ggtcctggct ttctccggca tcatgattgt | 4080 |
| gtaccggcgg aagcaccagg agctgcaagc catgcagatg gagctgcaga gcccctgagta | 4140 |
| caagctgagc aagctccgca cctcgaccat catgaccgac tacaacccca actactgctt | 4200 |
| tgctggcaag acctcctcca tcaagtgcacct gaaggagggtg ccgcggaaaa acatcaccct | 4260 |
| cattcggttctgat ggcctttgg ggaggtgtat gaaggccagg tgcggat | 4320 |
| gccccaaacgac ccaagcccccc tgcaggatggc tgcaggatggc acggatccatcc tgctggagct | 4380 |
| acaggacgaa ctggatttcc tcatgaaagc cctgatcatc agcaattca accaccagaa | 4440 |
| cattgttcgc tgcattgggg tgagcctgca atccctgccc cggttcatcc tgctggagct | 4500 |
| catggcgggg ggagaccta agtccttcct ccgagagacc cgcctcgcc cgagccagcc | 4560 |
| ctccctccctg gccatgctgg accttctgca cgtggctcgg gacattgcct tggctgtca | 4620 |
| gtatggag gaaaaccact tcatccaccc agacattgtc gccagaaaact gcctttgac | 4680 |
| ctgtccagggc cctggaagag tggccaagat tggagacttc gggatggccc gagacatcta | 4740 |
| cagggcgagc tactatagaa agggaggctg tgccatgctg ccagttaaatggatcccc | 4800 |
| agaggcccttc atgaaaggaa tattcacttc taaaacagac acatggctt ttggagtgt | 4860 |
| gctatggaa atctttctc ttggatataat gcccataacccca agcaaaagca accaggaagt | 4920 |
| tctggagttt gtcaccatgt gaggccggat ggaccaccc aagaactgcct ctggccctgt | 4980 |
| ataccggata atgactcagt gctggcaaca tcagctgaa gacaggccca actttccat | 5040 |
| cattttggag aggattgaat actgcaccca ggaccggat gtaatcaaca ccgcttgcc | 5100 |
| gatagaatat ggtccacttg tggaaagagga agagaaatgt cctgtggaggc ccaaggaccc | 5160 |
| tgaggggggtt cctccctctcc tggctctca acaggcaaaa cggggaggagg agcgcagccc | 5220 |
| agctgccccca ccacccctgc ctaccacccct ctctggcaag gctgcaaaaga aacccacagc | 5280 |
| tgcagagatc tctgttcgag tcccttagagg gccggccgtg gaagggggac acgtaaat | 5340 |
| ggcattctctc cagtccaaacc ctccttcgga gttgcacaag gtccacggat ccagaaacaa | 5400 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | |
|--|------|
| gcccaccagc ttgtggaacc caacgtacgg ctccctggttt acagagaaac ccaccaaaaa | 5460 |
| gaataatcct atagcaaaga aggagccaca cgacagggtt aacctggggc tggagggaaag | 5520 |
| ctgtactgtc ccacctaacg ttgcaactgg gagactccg ggggcctcac tgctcctaga | 5580 |
| gccccttcg ctgactgcca atatgaagga ggtacctctg ttcaggctac gtcacttccc | 5640 |
| ttgtggaat gtcaattacg gctaccagca acagggcttg cccttagaag ccgctactgc | 5700 |
| ccctggagct ggtcattacg aggataccat tctgaaaagc aagaatagca tgaaccagcc | 5760 |
| tggccctga gctcggtcgc acactcactt ctctccttg ggatccctaa gaccgtggag | 5820 |
| gagagagagg caatggctcc ttcacaaacc agagaccaa tgtcacgttt tgtttgtgc | 5880 |
| caacctattt tgaagtacca ccaaaaaagc tgtatttga aaatgcttta gaaagggtttt | 5940 |
| gagcatgggt tcatcctatt ctttcgaaag aagaaaatat cataaaaatg agtgataaat | 6000 |
| acaaggccca gatgtggttt cataaggttt ttatgcattgt ttgttgtata cttcctttag | 6060 |
| cttcttcaa attgtgtgt ctctgcttca atgttagtcg aattagctgc ttctatgttt | 6120 |
| catagttggg gtcatalogt tttccttgcc ttgttgatgt ggacatgagc catttgaggg | 6180 |
| gagagggaaac gggaaataaaag gagtttattt taatgactaa aa | 6222 |

<210> 2

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический праймер

<400> 2

ggtaagaagt ggctcaactct tgag

24

<210> 3

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Описание искусственной последовательности: Синтетический праймер

<400> 3

cacaacaact gcagcaaaga ctgg

24

<210> 4

<211> 1620

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Gly Ala Ile Gly Leu Leu Trp Leu Leu Pro Leu Leu Ser Thr
1 5 10 15Ala Ala Val Gly Ser Gly Met Gly Thr Gly Gln Arg Ala Gly Ser Pro
20 25 30

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ala | Gly | Pro | Pro | Leu | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Leu | Ser | Tyr | Ser | Arg |
| 35 | | | | | | | | | | | | | | | 45 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Gln | Arg | Lys | Ser | Leu | Ala | Val | Asp | Phe | Val | Val | Pro | Ser | Leu | Phe |
| 50 | | | | | | | | | | | | | | | 60 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Val | Tyr | Ala | Arg | Asp | Leu | Leu | Leu | Pro | Pro | Ser | Ser | Ser | Glu | Leu |
| 65 | | | | | | | | | | | | | | | 80 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Ala | Gly | Arg | Pro | Glu | Ala | Arg | Gly | Ser | Leu | Ala | Leu | Asp | Cys | Ala |
| 85 | | | | | | | | | | | | | | | 95 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Pro | Leu | Leu | Arg | Leu | Leu | Gly | Pro | Ala | Pro | Gly | Val | Ser | Trp | Thr | Ala |
| 100 | | | | | | | | | | | | | | | 110 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Ser | Pro | Ala | Pro | Ala | Glu | Ala | Arg | Thr | Leu | Ser | Arg | Val | Leu | Lys |
| 115 | | | | | | | | | | | | | | | 125 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Gly | Ser | Val | Arg | Lys | Leu | Arg | Arg | Ala | Lys | Gln | Leu | Val | Leu | Glu |
| 130 | | | | | | | | | | | | | | | 140 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Gly | Glu | Glu | Ala | Ile | Leu | Glu | Gly | Cys | Val | Gly | Pro | Pro | Gly | Glu |
| 145 | | | | | | | | | | | | | | | 160 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Ala | Val | Gly | Leu | Leu | Gln | Phe | Asn | Leu | Ser | Glu | Leu | Phe | Ser | Trp |
| 165 | | | | | | | | | | | | | | | 175 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Trp | Ile | Arg | Gln | Gly | Glu | Gly | Arg | Leu | Arg | Ile | Arg | Leu | Met | Pro | Glu |
| 180 | | | | | | | | | | | | | | | 190 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Lys | Ala | Ser | Glu | Val | Gly | Arg | Glu | Gly | Arg | Leu | Ser | Ala | Ala | Ile |
| 195 | | | | | | | | | | | | | | | 205 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Ala | Ser | Gln | Pro | Arg | Leu | Leu | Phe | Gln | Ile | Phe | Gly | Thr | Gly | His |
| 210 | | | | | | | | | | | | | | | 220 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Ser | Leu | Glu | Ser | Pro | Thr | Asn | Met | Pro | Ser | Pro | Ser | Pro | Asp | Tyr |
| 225 | | | | | | | | | | | | | | | 240 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | Thr | Trp | Asn | Leu | Thr | Trp | Ile | Met | Lys | Asp | Ser | Phe | Pro | Phe | Leu |
| 245 | | | | | | | | | | | | | | | 255 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | His | Arg | Ser | Arg | Tyr | Gly | Leu | Glu | Cys | Ser | Phe | Asp | Phe | Pro | Cys |
| 260 | | | | | | | | | | | | | | | 270 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Leu | Glu | Tyr | Ser | Pro | Pro | Leu | His | Asp | Leu | Arg | Asn | Gln | Ser | Trp |
| 275 | | | | | | | | | | | | | | | 285 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Trp | Arg | Arg | Ile | Pro | Ser | Glu | Glu | Ala | Ser | Gln | Met | Asp | Leu | Leu |
| 290 | | | | | | | | | | | | | | | 300 |

Перечень последовательностей к заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Gly | Pro | Gly | Ala | Glu | Arg | Ser | Lys | Glu | Met | Pro | Arg | Gly | Ser | Phe |
| 305 | | | | 310 | | | | | 315 | | | | 320 | | |

Leu Leu Leu Asn Thr Ser Ala Asp Ser Lys His Thr Ile Leu Ser Pro
 325 330 335

Trp Met Arg Ser Ser Ser Glu His Cys Thr Leu Ala Val Ser Val His
 340 345 350

Arg His Leu Gln Pro Ser Gly Arg Tyr Ile Ala Gln Leu Leu Pro His
 355 360 365

Asn Glu Ala Ala Arg Glu Ile Leu Leu Met Pro Thr Pro Gly Lys His
 370 375 380

Gly Trp Thr Val Leu Gln Gly Arg Ile Gly Arg Pro Asp Asn Pro Phe
 385 390 395 400

Arg Val Ala Leu Glu Tyr Ile Ser Ser Gly Asn Arg Ser Leu Ser Ala
 405 410 415

Val Asp Phe Phe Ala Leu Lys Asn Cys Ser Glu Gly Thr Ser Pro Gly
 420 425 430

Ser Lys Met Ala Leu Gln Ser Ser Phe Thr Cys Trp Asn Gly Thr Val
 435 440 445

Leu Gln Leu Gly Gln Ala Cys Asp Phe His Gln Asp Cys Ala Gln Gly
 450 455 460

Glu Asp Glu Ser Gln Met Cys Arg Lys Leu Pro Val Gly Phe Tyr Cys
 465 470 475 480

Asn Phe Glu Asp Gly Phe Cys Gly Trp Thr Gln Gly Thr Leu Ser Pro
 485 490 495

His Thr Pro Gln Trp Gln Val Arg Thr Leu Lys Asp Ala Arg Phe Gln
 500 505 510

Asp His Gln Asp His Ala Leu Leu Ser Thr Thr Asp Val Pro Ala
 515 520 525

Ser Glu Ser Ala Thr Val Thr Ser Ala Thr Phe Pro Ala Pro Ile Lys
 530 535 540

Ser Ser Pro Cys Glu Leu Arg Met Ser Trp Leu Ile Arg Gly Val Leu
 545 550 555 560

Arg Gly Asn Val Ser Leu Val Leu Val Glu Asn Lys Thr Gly Lys Glu
 565 570 575

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Gly | Arg | Met | Val | Trp | His | Val | Ala | Ala | Tyr | Glu | Gly | Leu | Ser | Leu |
| 580 | | | | | | | 585 | | | | | | 590 | | |

Trp Gln Trp Met Val Leu Pro Leu Leu Asp Val Ser Asp Arg Phe Trp
595 600 605

Leu Gln Met Val Ala Trp Trp Gly Gln Gly Ser Arg Ala Ile Val Ala
610 615 620

Phe Asp Asn Ile Ser Ile Ser Leu Asp Cys Tyr Leu Thr Ile Ser Gly
625 630 635 640

Glu Asp Lys Ile Leu Gln Asn Thr Ala Pro Lys Ser Arg Asn Leu Phe
645 650 655

Glu Arg Asn Pro Asn Lys Glu Leu Lys Pro Gly Glu Asn Ser Pro Arg
660 665 670

Gln Thr Pro Ile Phe Asp Pro Thr Val His Trp Leu Phe Thr Thr Cys
675 680 685

Gly Ala Ser Gly Pro His Gly Pro Thr Gln Ala Gln Cys Asn Asn Ala
690 695 700

Tyr Gln Asn Ser Asn Leu Ser Val Glu Val Gly Ser Glu Gly Pro Leu
705 710 715 720

Lys Gly Ile Gln Ile Trp Lys Val Pro Ala Thr Asp Thr Tyr Ser Ile
725 730 735

Ser Gly Tyr Gly Ala Ala Gly Gly Lys Gly Gly Lys Asn Thr Met Met
740 745 750

Arg Ser His Gly Val Ser Val Leu Gly Ile Phe Asn Leu Glu Lys Asp
755 760 765

Asp Met Leu Tyr Ile Leu Val Gly Gln Gln Gly Glu Asp Ala Cys Pro
770 775 780

Ser Thr Asn Gln Leu Ile Gln Lys Val Cys Ile Gly Glu Asn Asn Val
785 790 795 800

Ile Glu Glu Glu Ile Arg Val Asn Arg Ser Val His Glu Trp Ala Gly
805 810 815

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Thr Tyr Val Phe Lys Met Lys Asp
820 825 830

Gly Val Pro Val Pro Leu Ile Ile Ala Ala Gly Gly Gly Arg Ala
835 840 845

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|
| Tyr | Gly | Ala | Lys | Thr | Asp | Thr | Phe | His | Pro | Glu | Arg | Leu | Glu | Asn | Asn | |
| 850 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 860 | |
| Ser | Ser | Val | Leu | Gly | Leu | Asn | Gly | Asn | Ser | Gly | Ala | Ala | Gly | Gly | Gly | |
| 865 | | | | | | | | | | | | | | | | 870 |
| | | | | | | | | | | | | | | | 875 | |
| Gly | Gly | Trp | Asn | Asp | Asn | Thr | Ser | Leu | Leu | Trp | Ala | Gly | Lys | Ser | Leu | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 885 |
| | | | | | | | | | | | | | | | 890 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 895 | |
| Gln | Glu | Gly | Ala | Thr | Gly | Gly | His | Ser | Cys | Pro | Gln | Ala | Met | Lys | Lys | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 900 |
| | | | | | | | | | | | | | | | 905 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 910 | |
| Trp | Gly | Trp | Glu | Thr | Arg | Gly | Gly | Phe | Gly | Gly | Gly | Gly | Gly | Cys | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 915 |
| | | | | | | | | | | | | | | | 920 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 925 | |
| Ser | Ser | Gly | Gly | Gly | Gly | Gly | Tyr | Ile | Gly | Gly | Asn | Ala | Ala | Ser | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 930 |
| | | | | | | | | | | | | | | | 935 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 940 | |
| Asn | Asn | Asp | Pro | Glu | Met | Asp | Gly | Glu | Asp | Gly | Val | Ser | Phe | Ile | Ser | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 945 |
| | | | | | | | | | | | | | | | 950 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 955 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 960 | |
| Pro | Leu | Gly | Ile | Leu | Tyr | Thr | Pro | Ala | Leu | Lys | Val | Met | Glu | Gly | His | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 965 |
| | | | | | | | | | | | | | | | 970 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 975 | |
| Gly | Glu | Val | Asn | Ile | Lys | His | Tyr | Leu | Asn | Cys | Ser | His | Cys | Glu | Val | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 980 |
| | | | | | | | | | | | | | | | 985 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 990 | |
| Asp | Glu | Cys | His | Met | Asp | Pro | Glu | Ser | His | Lys | Val | Ile | Cys | Phe | Cys | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 995 |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1000 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1005 | |
| Asp | His | Gly | Thr | Val | Leu | Ala | Glu | Asp | Gly | Val | Ser | Cys | Ile | Val | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 1010 |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1015 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1020 | |
| Ser | Pro | Thr | Pro | Glu | Pro | His | Leu | Pro | Leu | Ser | Leu | Ile | Leu | Ser | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 1025 |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1030 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1035 | |
| Val | Val | Thr | Ser | Ala | Leu | Val | Ala | Ala | Leu | Val | Leu | Ala | Phe | Ser | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 1040 |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1045 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1050 | |
| Gly | Ile | Met | Ile | Val | Tyr | Arg | Arg | Lys | His | Gln | Glu | Leu | Gln | Ala | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 1055 |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1060 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1065 | |
| Met | Gln | Met | Glu | Leu | Gln | Ser | Pro | Glu | Tyr | Lys | Leu | Ser | Lys | Leu | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 1070 |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1075 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1080 | |
| Arg | Thr | Ser | Thr | Ile | Met | Thr | Asp | Tyr | Asn | Pro | Asn | Tyr | Cys | Phe | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 1085 |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1090 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1095 | |
| Ala | Gly | Lys | Thr | Ser | Ser | Ile | Ser | Asp | Leu | Lys | Glu | Val | Pro | Arg | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | 1100 |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1105 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 1110 | |

Перечень последовательностей к заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| Lys | Asn | Ile | Thr | Leu | Ile | Arg | Gly | Leu | Gly | His | Gly | Ala | Phe | Gly |
| 1115 | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | 1120 |
| | | | | | | | | | | | | | | 1125 |
| Glu Val Tyr Glu Gly Gln Val Ser Gly Met Pro Asn Asp Pro Ser | | | | | | | | | | | | | | |
| 1130 1135 1140 | | | | | | | | | | | | | | |
| Pro Leu Gln Val Ala Val Lys Thr Leu Pro Glu Val Cys Ser Glu | | | | | | | | | | | | | | |
| 1145 1150 1155 | | | | | | | | | | | | | | |
| Gln Asp Glu Leu Asp Phe Leu Met Glu Ala Leu Ile Ile Ser Lys | | | | | | | | | | | | | | |
| 1160 1165 1170 | | | | | | | | | | | | | | |
| Phe Asn His Gln Asn Ile Val Arg Cys Ile Gly Val Ser Leu Gln | | | | | | | | | | | | | | |
| 1175 1180 1185 | | | | | | | | | | | | | | |
| Ser Leu Pro Arg Phe Ile Leu Leu Glu Leu Met Ala Gly Gly Asp | | | | | | | | | | | | | | |
| 1190 1195 1200 | | | | | | | | | | | | | | |
| Leu Lys Ser Phe Leu Arg Glu Thr Arg Pro Arg Pro Ser Gln Pro | | | | | | | | | | | | | | |
| 1205 1210 1215 | | | | | | | | | | | | | | |
| Ser Ser Leu Ala Met Leu Asp Leu Leu His Val Ala Arg Asp Ile | | | | | | | | | | | | | | |
| 1220 1225 1230 | | | | | | | | | | | | | | |
| Ala Cys Gly Cys Gln Tyr Leu Glu Glu Asn His Phe Ile His Arg | | | | | | | | | | | | | | |
| 1235 1240 1245 | | | | | | | | | | | | | | |
| Asp Ile Ala Ala Arg Asn Cys Leu Leu Thr Cys Pro Gly Pro Gly | | | | | | | | | | | | | | |
| 1250 1255 1260 | | | | | | | | | | | | | | |
| Arg Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ala Arg Asp Ile Tyr | | | | | | | | | | | | | | |
| 1265 1270 1275 | | | | | | | | | | | | | | |
| Arg Ala Ser Tyr Tyr Arg Lys Gly Gly Cys Ala Met Leu Pro Val | | | | | | | | | | | | | | |
| 1280 1285 1290 | | | | | | | | | | | | | | |
| Lys Trp Met Pro Pro Glu Ala Phe Met Glu Gly Ile Phe Thr Ser | | | | | | | | | | | | | | |
| 1295 1300 1305 | | | | | | | | | | | | | | |
| Lys Thr Asp Thr Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe | | | | | | | | | | | | | | |
| 1310 1315 1320 | | | | | | | | | | | | | | |
| Ser Leu Gly Tyr Met Pro Tyr Pro Ser Lys Ser Asn Gln Glu Val | | | | | | | | | | | | | | |
| 1325 1330 1335 | | | | | | | | | | | | | | |
| Leu Glu Phe Val Thr Ser Gly Gly Arg Met Asp Pro Pro Lys Asn | | | | | | | | | | | | | | |
| 1340 1345 1350 | | | | | | | | | | | | | | |
| Cys Pro Gly Pro Val Tyr Arg Ile Met Thr Gln Cys Trp Gln His | | | | | | | | | | | | | | |
| 1355 1360 1365 | | | | | | | | | | | | | | |

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | | | | | | | | | |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| Gln | Pro | Glu | Asp | Arg | Pro | Asn | Phe | Ala | Ile | Ile | Leu | Glu | Arg | Ile |
| 1370 | | | | | | | | | | | | | | 1380 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Glu | Tyr | Cys | Thr | Gln | Asp | Pro | Asp | Val | Ile | Asn | Thr | Ala | Leu | Pro |
| 1385 | | | | | | | | | | | | | | 1395 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Ile | Glu | Tyr | Gly | Pro | Leu | Val | Glu | Glu | Glu | Glu | Lys | Val | Pro | Val |
| 1400 | | | | | | | 1405 | | | | | | | 1410 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Arg | Pro | Lys | Asp | Pro | Glu | Gly | Val | Pro | Pro | Leu | Leu | Val | Ser | Gln |
| 1415 | | | | | | | 1420 | | | | | | | 1425 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Gln | Ala | Lys | Arg | Glu | Glu | Glu | Arg | Ser | Pro | Ala | Ala | Pro | Pro | Pro |
| 1430 | | | | | | | 1435 | | | | | | | 1440 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Leu | Pro | Thr | Thr | Ser | Ser | Gly | Lys | Ala | Ala | Lys | Lys | Pro | Thr | Ala |
| 1445 | | | | | | | 1450 | | | | | | | 1455 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Ala | Glu | Ile | Ser | Val | Arg | Val | Pro | Arg | Gly | Pro | Ala | Val | Glu | Gly |
| 1460 | | | | | | | 1465 | | | | | | | 1470 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Gly | His | Val | Asn | Met | Ala | Phe | Ser | Gln | Ser | Asn | Pro | Pro | Ser | Glu |
| 1475 | | | | | | | 1480 | | | | | | | 1485 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Leu | His | Lys | Val | His | Gly | Ser | Arg | Asn | Lys | Pro | Thr | Ser | Leu | Trp |
| 1490 | | | | | | | 1495 | | | | | | | 1500 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Asn | Pro | Thr | Tyr | Gly | Ser | Trp | Phe | Thr | Glu | Lys | Pro | Thr | Lys | Lys |
| 1505 | | | | | | | 1510 | | | | | | | 1515 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Asn | Asn | Pro | Ile | Ala | Lys | Lys | Glu | Pro | His | Asp | Arg | Gly | Asn | Leu |
| 1520 | | | | | | | 1525 | | | | | | | 1530 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Gly | Leu | Glu | Gly | Ser | Cys | Thr | Val | Pro | Pro | Asn | Val | Ala | Thr | Gly |
| 1535 | | | | | | | 1540 | | | | | | | 1545 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Arg | Leu | Pro | Gly | Ala | Ser | Leu | Leu | Leu | Glu | Pro | Ser | Ser | Leu | Thr |
| 1550 | | | | | | | 1555 | | | | | | | 1560 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Ala | Asn | Met | Lys | Glu | Val | Pro | Leu | Phe | Arg | Leu | Arg | His | Phe | Pro |
| 1565 | | | | | | | 1570 | | | | | | | 1575 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Cys | Gly | Asn | Val | Asn | Tyr | Gly | Tyr | Gln | Gln | Gln | Gly | Leu | Pro | Leu |
| 1580 | | | | | | | 1585 | | | | | | | 1590 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Glu | Ala | Ala | Thr | Ala | Pro | Gly | Ala | Gly | His | Tyr | Glu | Asp | Thr | Ile |
| 1595 | | | | | | | 1600 | | | | | | | 1605 |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Leu | Lys | Ser | Lys | Asn | Ser | Met | Asn | Gln | Pro | Gly | Pro | | | |
| 1610 | | | | | | | 1615 | | | | | | | 1620 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | |
|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| <210> | 5 | | | | | |
| <211> | 3926 | | | | | |
| <212> | ДНК | | | | | |
| <213> | Homo sapiens | | | | | |
| <400> | 5 | | | | | |
| ggcggcgccg | cgcggcgctc | gcggctgctg | cctgggaggg | aggccgggca | ggcggctgag | 60 |
| cggcgccgct | ctcaacgtga | cgggaaagtg | gttcgggcgg | ccgcggctta | ctaccccagg | 120 |
| gcgaacggac | ggacgacgga | ggcgggagcc | ggtagccgag | ccgggcgacc | tagagaacga | 180 |
| gcgggtcagg | ctcagcgtcg | gccactctgt | cggtccgctg | aatgaagtgc | ccgccccctct | 240 |
| gagcccgag | cccggcgctt | tccccgcaag | atggacggtt | tcggccggcag | tctcgatgat | 300 |
| agtatttctg | ctgcaagtac | ttctgatgtt | caagatcgcc | tgtcagctct | tgagtcacga | 360 |
| gttcagcaac | aagaagatga | aatcaactgtg | ctaaaggcgg | ctttggctga | tgttttgagg | 420 |
| cgtcttgcaa | tctctgaaga | tcatgtggcc | tcagtaaaaa | aatcagtctc | aagtaaaggc | 480 |
| caaccaagcc | ctcgagcagt | tattcccatg | tcctgtataa | ccaatggaaag | tggtgc当地 | 540 |
| agaaaaccaa | gtcataccag | tgctgtctca | attgcaggaa | aagaaaactct | ttcatctgct | 600 |
| gctaaaagtg | gtacagaaaa | aaagaaagaa | aaaccacaag | gacagagaga | aaaaaaagag | 660 |
| gaatctcatt | ctaatgatca | aagtccacaa | attcgagcat | cacccctctcc | ccagccctct | 720 |
| tcacaacctc | tccaaataca | cagacaaact | ccagaaagca | agaatgctac | tcccaccaaa | 780 |
| agcataaaac | gaccatcacc | agctgaaaag | tcacataatt | cttggaaaaa | ttcagatgat | 840 |
| agccgtataa | aattgtcgaa | aataccttca | acacccaaat | taataccaaa | agttaccaaa | 900 |
| actgcagaca | agcataaaga | tgtcatcatc | aaccaagaag | gagaatatat | taaaatgttt | 960 |
| atgcgcggtc | ggccaattac | catgttcatt | ccttccgatg | ttgacaacta | tgtgacatc | 1020 |
| agaacggAAC | tgccctctga | gaagctcaa | ctggagtggg | catatggta | tcgaggaaag | 1080 |
| gactgttagag | ctaatttttca | ccttcttccg | accggggaaa | tagtttattt | cattgcatca | 1140 |
| gtagtagtac | tatthaatta | tgaggagaga | actcagcgcac | actacctggg | ccatacagac | 1200 |
| tgtgtgaaat | gccttgctat | acatcctgac | aaaatttagga | ttgcaactgg | acagatagct | 1260 |
| ggcgtggata | aagatggaaag | gcctctacaa | ccccacgtca | gagtgtggga | ttctgttact | 1320 |
| ctatccacac | tgcagattat | tggacttggc | acttttgc | gtggagttagg | atgcctggat | 1380 |
| ttttcaaaag | cagattcagg | tgttcattt | tgtgttattt | atgactccaa | tgagcatatg | 1440 |
| cttactgtat | gggactggca | gaagaaagca | aaaggagcag | aaataaagac | aacaaatgaa | 1500 |
| gttgggggg | ctgtggagtt | tcacccaaca | gatgcaaata | ccataattac | atgcggtaaa | 1560 |
| tctcatat | tcttctggac | ctggagcggc | aattcactaa | caagaaaaca | ggaaattttt | 1620 |
| gggaaatatg | aaaagccaaa | atttgtcag | tgttttagcat | tcttggggaa | tggagatgat | 1680 |
| cttactggag | actcaggtgg | agtcatgctt | atatggagca | aaactactgt | agagcccaca | 1740 |
| cctggggaaag | gacctaaagt | gtaccggcg | aagcaccagg | agctgcaagc | catgcagatg | 1800 |
| gagctgcaga | gccctgagta | caagctgagc | aagctccgca | cctcgaccat | catgaccgac | 1860 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
tacaacccca actactgctt tgctggcaag acctcctcca tcagtgcacct gaaggaggtg 1920
cccgaaaaaa acatcacccct cattcggggt ctgggccatg gagcctttgg ggaggtgtat 1980
gaaggccagg tgcggaaat gccccacgac ccaagcccccc tgcaagtggc tgcggaaat 2040
ctgcctgaag tgtgctctga acaggacgaa ctggatttcc tcatggaaagc cctgatcatc 2100
agcaaaattca accaccagaa cattgttcgc tgcatgggg tgaggctgca atcccgtcccc 2160
cggttcatcc tgctggagct catggcgggg ggagaccta agtcccttcc cgagagacc 2220
cgccctcgcc cgagccagcc ctccctccctg gccatgctgg accttctgca cgtggctcg 2280
gacattgcct gtggctgtca gtatttggag gaaaaccact tcatccaccc agacattgtc 2340
gccagaaaact gcctcttgac ctgtccaggc cctggaaagag tggccaagat tggagacttc 2400
gggatggccc gagacatcta cagggcgcagc tactatagaa agggaggctg tgccatgctg 2460
ccagtttaagt ggtatcccccc agaggcccttc atggaaaggaa tattcacttc taaaacagac 2520
acatggctt ttggagtgct gctatggaa atctttctc ttggatataat gccatacccc 2580
agcaaaagca accaggaagt tctggagttt gtcaccagtg gaggccggat ggaccacccc 2640
aagaactgcc ctgggcctgt ataccggata atgactcagt gctggcaaca tcagcctgaa 2700
gacaggccca actttgccat catttggag aggattgaat actgcacccca ggaccggat 2760
gtaatcaaca ccgcttgcc gatagaatat ggtccacttg tggaaagggaa agagaaatgt 2820
cctgtgaggc ccaaggaccc tgagggggtt ctcctctcc tggctctca acaggcaaaa 2880
cgggaggagg agcgcagccccc agtgcggccca ccacccctgc ctaccacccct ctctggcaag 2940
gctgcaaaaagaa aaccccacagc tgcaagggtc tctgttcgag tcccttagagg gcccggctg 3000
gaagggggac acgtaaat ggcattctct cagtccaaacc ctccttcgga gttgcacagg 3060
gtccacggat ccagaaacaa gcccaccaggc ttgtggaaacc caacgtacgg ctccctggttt 3120
acagagaaac ccacccaaaaaa gaataatccct atagcaaaga aggagccaca cgagaggggt 3180
aacctggggc tggagggaaag ctgtactgtc ccacctaacc ttgcaactgg gagacttccg 3240
ggggcctcac tgctcctaga gcccttctcg ctgactgcca atatgaagga ggtacctctg 3300
ttcaggctac gtcacttccc ttgtggaaat gtcaattacg gtcacccggca acaggggctt 3360
cccttagaag ccgctactgc ccctggagct ggtcattacg aggataccat tctgaaaagc 3420
aagaatagca tgaaccagcc tggggccctga gctcggtcac acactcaattt ctcttcctt 3480
ggatccctaa gaccgtggag gagagagagg caatcaatgg ctccctcaca aaccagagac 3540
caaatgtcac gttttttttt gtgcacccctt atttgaagt accacccaaa aagctgttatt 3600
ttgaaaatgc ttttagaaagg ttttggat ggttcatcc tattcttcg aaagaagaaa 3660
atatcataaaa aatgagtgat aaatacaagg cccagatgtg gttgcataag gtttttatgc 3720
atgtttgttgc tataacttccct tatgtttctt ttaaaattgtg tgcgtctgc ttcaatgttag 3780
tcagaattag ctgcttctat gtttcatagt tggggtcata gatgtttcc tgccttgc 3840
atgtggacat gagccatttg agggagggagggaaat gaacggaaat aaaggagttt tttgttaatga 3900

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
 аaaaaaaaaaaa аaaaaaaaaaaa аaaaaaa 3926

<210> 6
 <211> 1059
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 6
 Met Asp Gly Phe Ala Gly Ser Leu Asp Asp Ser Ile Ser Ala Ala Ser
 1 5 10 15
 Thr Ser Asp Val Gln Asp Arg Leu Ser Ala Leu Glu Ser Arg Val Gln
 20 25 30
 Gln Gln Glu Asp Glu Ile Thr Val Leu Lys Ala Ala Leu Ala Asp Val
 35 40 45
 Leu Arg Arg Leu Ala Ile Ser Glu Asp His Val Ala Ser Val Lys Lys
 50 55 60
 Ser Val Ser Ser Lys Gly Gln Pro Ser Pro Arg Ala Val Ile Pro Met
 65 70 75 80
 Ser Cys Ile Thr Asn Gly Ser Gly Ala Asn Arg Lys Pro Ser His Thr
 85 90 95
 Ser Ala Val Ser Ile Ala Gly Lys Glu Thr Leu Ser Ser Ala Ala Lys
 100 105 110
 Ser Gly Thr Glu Lys Lys Glu Lys Pro Gln Gly Gln Arg Glu Lys
 115 120 125
 Lys Glu Glu Ser His Ser Asn Asp Gln Ser Pro Gln Ile Arg Ala Ser
 130 135 140
 Pro Ser Pro Gln Pro Ser Ser Gln Pro Leu Gln Ile His Arg Gln Thr
 145 150 155 160
 Pro Glu Ser Lys Asn Ala Thr Pro Thr Lys Ser Ile Lys Arg Pro Ser
 165 170 175
 Pro Ala Glu Lys Ser His Asn Ser Trp Glu Asn Ser Asp Asp Ser Arg
 180 185 190
 Asn Lys Leu Ser Lys Ile Pro Ser Thr Pro Lys Leu Ile Pro Lys Val
 195 200 205
 Thr Lys Thr Ala Asp Lys His Lys Asp Val Ile Ile Asn Gln Glu Gly
 210 215 220
 Glu Tyr Ile Lys Met Phe Met Arg Gly Arg Pro Ile Thr Met Phe Ile
 225 230 235 240

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

Pro Ser Asp Val Asp Asn Tyr Asp Asp Ile Arg Thr Glu Leu Pro Pro
245 250 255

Glu Lys Leu Lys Leu Glu Trp Ala Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys Asp Cys
260 265 270

Arg Ala Asn Val Tyr Leu Leu Pro Thr Gly Glu Ile Val Tyr Phe Ile
275 280 285

Ala Ser Val Val Val Leu Phe Asn Tyr Glu Glu Arg Thr Gln Arg His
290 295 300

Tyr Leu Gly His Thr Asp Cys Val Lys Cys Leu Ala Ile His Pro Asp
305 310 315 320

Lys Ile Arg Ile Ala Thr Gly Gln Ile Ala Gly Val Asp Lys Asp Gly
325 330 335

Arg Pro Leu Gln Pro His Val Arg Val Trp Asp Ser Val Thr Leu Ser
340 345 350

Thr Leu Gln Ile Ile Gly Leu Gly Thr Phe Glu Arg Gly Val Gly Cys
355 360 365

Leu Asp Phe Ser Lys Ala Asp Ser Gly Val His Leu Cys Val Ile Asp
370 375 380

Asp Ser Asn Glu His Met Leu Thr Val Trp Asp Trp Gln Lys Lys Ala
385 390 395 400

Lys Gly Ala Glu Ile Lys Thr Thr Asn Glu Val Val Leu Ala Val Glu
405 410 415

Phe His Pro Thr Asp Ala Asn Thr Ile Ile Thr Cys Gly Lys Ser His
420 425 430

Ile Phe Phe Trp Thr Trp Ser Gly Asn Ser Leu Thr Arg Lys Gln Gly
435 440 445

Ile Phe Gly Lys Tyr Glu Lys Pro Lys Phe Val Gln Cys Leu Ala Phe
450 455 460

Leu Gly Asn Gly Asp Val Leu Thr Gly Asp Ser Gly Gly Val Met Leu
465 470 475 480

Ile Trp Ser Lys Thr Thr Val Glu Pro Thr Pro Gly Lys Gly Pro Lys
485 490 495

Val Tyr Arg Arg Lys His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu
500 505 510

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Ser Thr Ile Met
515 520 525

Thr Asp Tyr Asn Pro Asn Tyr Cys Phe Ala Gly Lys Thr Ser Ser Ile
530 535 540

Ser Asp Leu Lys Glu Val Pro Arg Lys Asn Ile Thr Leu Ile Arg Gly
545 550 555 560

Leu Gly His Gly Ala Phe Gly Glu Val Tyr Glu Gly Gln Val Ser Gly
565 570 575

Met Pro Asn Asp Pro Ser Pro Leu Gln Val Ala Val Lys Thr Leu Pro
580 585 590

Glu Val Cys Ser Glu Gln Asp Glu Leu Asp Phe Leu Met Glu Ala Leu
595 600 605

Ile Ile Ser Lys Phe Asn His Gln Asn Ile Val Arg Cys Ile Gly Val
610 615 620

Ser Leu Gln Ser Leu Pro Arg Phe Ile Leu Leu Glu Leu Met Ala Gly
625 630 635 640

Gly Asp Leu Lys Ser Phe Leu Arg Glu Thr Arg Pro Arg Pro Ser Gln
645 650 655

Pro Ser Ser Leu Ala Met Leu Asp Leu Leu His Val Ala Arg Asp Ile
660 665 670

Ala Cys Gly Cys Gln Tyr Leu Glu Glu Asn His Phe Ile His Arg Asp
675 680 685

Ile Ala Ala Arg Asn Cys Leu Leu Thr Cys Pro Gly Pro Gly Arg Val
690 695 700

Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ala Arg Asp Ile Tyr Arg Ala Ser
705 710 715 720

Tyr Tyr Arg Lys Gly Gly Cys Ala Met Leu Pro Val Lys Trp Met Pro
725 730 735

Pro Glu Ala Phe Met Glu Gly Ile Phe Thr Ser Lys Thr Asp Thr Trp
740 745 750

Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Tyr Met Pro
755 760 765

Tyr Pro Ser Lys Ser Asn Gln Glu Val Leu Glu Phe Val Thr Ser Gly
770 775 780

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

Gly Arg Met Asp Pro Pro Lys Asn Cys Pro Gly Pro Val Tyr Arg Ile
785 790 795 800

Met Thr Gln Cys Trp Gln His Gln Pro Glu Asp Arg Pro Asn Phe Ala
805 810 815

Ile Ile Leu Glu Arg Ile Glu Tyr Cys Thr Gln Asp Pro Asp Val Ile
820 825 830

Asn Thr Ala Leu Pro Ile Glu Tyr Gly Pro Leu Val Glu Glu Glu Glu
835 840 845

Lys Val Pro Val Arg Pro Lys Asp Pro Glu Gly Val Pro Pro Leu Leu
850 855 860

Val Ser Gln Gln Ala Lys Arg Glu Glu Glu Arg Ser Pro Ala Ala Pro
865 870 875 880

Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Ser Gly Lys Ala Ala Lys Lys Pro Thr
885 890 895

Ala Ala Glu Val Ser Val Arg Val Pro Arg Gly Pro Ala Val Glu Gly
900 905 910

Gly His Val Asn Met Ala Phe Ser Gln Ser Asn Pro Pro Ser Glu Leu
915 920 925

His Arg Val His Gly Ser Arg Asn Lys Pro Thr Ser Leu Trp Asn Pro
930 935 940

Thr Tyr Gly Ser Trp Phe Thr Glu Lys Pro Thr Lys Lys Asn Asn Pro
945 950 955 960

Ile Ala Lys Lys Glu Pro His Glu Arg Gly Asn Leu Gly Leu Glu Gly
965 970 975

Ser Cys Thr Val Pro Pro Asn Val Ala Thr Gly Arg Leu Pro Gly Ala
980 985 990

Ser Leu Leu Leu Glu Pro Ser Ser Leu Thr Ala Asn Met Lys Glu Val
995 1000 1005

Pro Leu Phe Arg Leu Arg His Phe Pro Cys Gly Asn Val Asn Tyr
1010 1015 1020

Gly Tyr Gln Gln Gln Gly Leu Pro Leu Glu Ala Ala Thr Ala Pro
1025 1030 1035

Gly Ala Gly His Tyr Glu Asp Thr Ile Leu Lys Ser Lys Asn Ser
1040 1045 1050

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

Met Asn Gln Pro Gly Pro
1055

<210> 7
<211> 4679
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

| | |
|---|------|
| <400> 7 | |
| ggccgcgcgg cgccgcgctc gcggctgctg cctgggaggg aggccggca ggcggctgag | 60 |
| cggcgcggct ctcaacgtga cgggaaagtg gttcggcgcc cccggctta ctaccccagg | 120 |
| gcgaacggac ggacgacgga ggccggagcc ggttagccgag ccgggcgacc tagagaacga | 180 |
| gcgggtcagg cttagcgtcg gccactctgt cggccgtcg aatagaatgc cccgcctct | 240 |
| gagcccgag cccggcgctt tcccccaag atggacggtt tcggccgcag tctcgatgat | 300 |
| agtatttctg ctgcaagttac ttctgatgtt caagatcgcc tgtcagctct tgagtacgaa | 360 |
| gttcagcaac aagaagatga aatcactgtg ctaaaggcgg ctttgctga tttttgagg | 420 |
| cgtttgcaa tctctgaaga tcatgtggcc tcagtaaaa aatcagtctc aagtaaaggc | 480 |
| caaccaagcc ctcgagcagt tattccatg tcctgtataa ccaatggaaag tggtgcacaa | 540 |
| agaaaaaccaa gtcataccag tgctgtctca attgcaggaa aagaaactct ttcatctgct | 600 |
| gctaaaagtg gtacagaaaa aaagaaagaa aaaccacaag gacagagaga aaaaaaagag | 660 |
| gaatctcatt ctaatgatca aagtccacaa attcgagcat cacccctcc ccagccctct | 720 |
| tcacaacctc tccaaataca cagacaaact ccagaaagca agaatgctac tcccaccaaa | 780 |
| agcataaaac gaccatcacc agctgaaaag tcacataatt cttggaaaaa ttcatgtat | 840 |
| agccgtaata aattgtcgaa aataccttca acacccaaat taatccaaa agttaccaaa | 900 |
| actgcagaca agcataaaaga tgtcatcatc aaccaagaag gagaatatat taaaatgttt | 960 |
| atgcgcggtc ggccaattac catgttcatc cttccgtat ttgacaacta tgatgacatc | 1020 |
| agaacggAAC tgccctcgtga gaagctaaa ctggagtggg catatggta tcgaggaaag | 1080 |
| gactgttagag ctaatgttta cttcttcgg accggggaaa tagtttattt cattgcatca | 1140 |
| gtatgtatc tatttaatta tgaggagaga actcagcgcactacccgtgg ccatacagac | 1200 |
| tgtgtgaaat gccttgctat acatcctgac aaaatttagga ttgcaactgg acagatagct | 1260 |
| ggcgtggata aagatggaaag gcctctacaa ccccacgtca gagtgtggta ttctgttact | 1320 |
| ctatccacac tgcagattat tggacttggc acttttgcgtt gttggatggat atgcctggat | 1380 |
| ttttcaaaag cagattcagg ttttcatttttgtt atgactccaa tgagcatatg | 1440 |
| cattactgtat gggactggca gaagaaagca aaaggagcag aaataaagac aacaaatgaa | 1500 |
| gttggatggc ctgtggatgt tcacccaaac gatgcaata ccataattac atgcggtaaa | 1560 |
| tctcatatTTT tcttctggac ctggagcggc aattcactaa caagaaaaca gggatTTTT | 1620 |
| ggggaaatatg aaaaagccaaa atttgcgtt gtttttagcat tcttggggaa tggagatgtt | 1680 |
| cattactggag actcaggtgg agtcatgctt atatggagca aaactactgt agagccacaa | 1740 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | |
|--|------|
| cctgggaaag gacctaaagg tgtatatcaa atcagcaaac aaatcaaagc tcatgatggc | 1800 |
| agtgtttca cacttgtca gatgagaaat gggatgttat taactggagg agggaaagac | 1860 |
| agaaaaataa ttctgtggga tcatactg aatccctgaaa gagaaataga gtccctgat | 1920 |
| cagtatggca caatcagagc tgtagcagaa ggaaaggcag atcaattttt agtaggcaca | 1980 |
| tcacgaaact ttattttacg aggaacattt aatgatggct tccaaataga agtacagggt | 2040 |
| catacagatg agctttgggg tcttgccaca catcccttca aagatttgc cttgacatgt | 2100 |
| gctcaggaca ggcagggtg cctgtggaaac tcaatggaa acaggctgga atggaccagg | 2160 |
| ctggtagatg aaccaggaca ctgtgcagat tttcatccaa gtggcacagt ggtggccata | 2220 |
| ggaacgcact caggcagggtg gtttgttgcgat gatgcagaaa ccagagatct agtttctatc | 2280 |
| cacacagacg ggaatgaaca gctctgtgt atgcgtact caatagatgg tacccctcg | 2340 |
| gctgttagat ctcatgacaa ctttatttac ctctatgttag tctctgaaaa tggaaagaaaa | 2400 |
| tatagcagat atggagggtg cactggacat tccagctaca tcacacaccc tggccatgtcc | 2460 |
| ccagacaaca agtatataat gtctaactcg ggagactatg aaatattgtta cttgtaccgc | 2520 |
| cggaaggcacc aggagctgca agccatgcag atggagctgc agagccctga gtacaagctg | 2580 |
| agcaagctcc gcaccccgac catcatgacc gactacaacc ccaactactg ctttgcgtgg | 2640 |
| aagacctcc ccatcgtga cctgaaggag gtggccggaa aaaacatcac cctcattcgg | 2700 |
| ggctctggcc atggaggcctt tggggagggtg tatgaaggcc aggtgtccgg aatgcccac | 2760 |
| gaccaagcc ccctgcaagt ggctgtgaag acgctgcctg aagtgtgctc tgaacaggac | 2820 |
| gaactggatt tcctcatgga agccctgatc atcagcaaat tcaaccacca gaacattgtt | 2880 |
| cgctgcatttgggagccctt gcaatccctg ccccggttca tcctgtggaa gctcatggcg | 2940 |
| ggggagacc tcaagtccctt cctccggagac acccccccgc gcccggccca gcccctcc | 3000 |
| ctggccatgc tggaccccttgc acgtggcttgc cggacatttgc cctgtggctg tcagtatttgc | 3060 |
| gaggaaaacc acttcatcca ccgagacatt gctgccagaa actgccttgc gacctgtccca | 3120 |
| ggccctggaa gagtggccaa gattggagac ttcggatgg cccgagacat ctacaggcg | 3180 |
| agctactata gaaaggaggctgtgtccatg ctggccatgttgc agtggatgcc cccagaggcc | 3240 |
| ttcatggaag gaatattcac ttctaaaaca gacacatggt ccttggagt gctgctatgg | 3300 |
| gaaatctttt ctcttggata tatgccatac cccagcaaaa gcaaccagga agttctggag | 3360 |
| tttgcacca gtggaggccg gatggaccca cccagaact gccctggcc tgtataccgg | 3420 |
| ataatgactc agtgctggca acatcagcccttgc gaagacaggc ccaactttgc catcattttgc | 3480 |
| gagaggattt aatactgcac ccaggacccg gatgtaatca acaccgtttt gccgatagaa | 3540 |
| tatggtccac ttgtggaa ggaagagaaa gtgcgtgtga ggcccaagga ccctgggggg | 3600 |
| gttcctccctc tcctggcttc tcaacaggca aaacggggagg aggagcgcag cccagctgcc | 3660 |
| ccaccaccc tccttaccac ctcctgtggc aaggctgcaaa agaaacccac agtgcagag | 3720 |
| gtctctgttc gagtccctag agggccggcc gtggaaaggaa gacacgtgaa tatggcattc | 3780 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | |
|--|------|
| tctcagtcca acccctcccttc ggagttgcac agggtccacg gatccagaaa caagcccacc | 3840 |
| agcttgtgga acccaacgta cggctcctgg tttacagaga aacccaccaa aaagaataat | 3900 |
| cctatagcaa agaaggagcc acacgagagg ggttaacctgg ggctggaggg aagctgtact | 3960 |
| gtcccaccta acgttgcac acgttgcac ttggagactt ccgggggcct cactgctcct agagccctct | 4020 |
| tcgctgactg ccaatatgaa ggaggtaccc ctgttcaggc tacgtcactt cccttggg | 4080 |
| aatgtcaatt acggctacca gcaacaggc ttgccttag aagccgctac tgccccgg | 4140 |
| gctggtcatt acgaggatac cattctgaaa agcaagaata gcatgaacca gcctgggccc | 4200 |
| tgagctcggt cacacactca cttctttcc ttggatccc taagaccgtg gaggagagag | 4260 |
| aggcaatcaa tggctcccttc acaaaccaga gaccaatgt cacgtttgt tttgtgcca | 4320 |
| cctatttga agtaccacca aaaaagctgt atttgaaaaa tgcttttagaa aggttttgag | 4380 |
| catgggttca tcctattctt tcgaaagaag aaaatatcat aaaatatgagt gataaataca | 4440 |
| aggcccat gtggttgcat aaggaaaaa tgcatgttt tgatatactt ccttatgctt | 4500 |
| cttttaaatt gtgtgtgctc tgcttcaatg tagtcagaat tagctgcttc tatgtttcat | 4560 |
| agttgggtc atagatgttt cttgccttg ttgatgtgga catgagccat ttgagggag | 4620 |
| agggAACGGA AATAAAGGAG TTATTTGTA AAAAAAAA AAAAAAAA AAAAAAAA | 4679 |

<210> 8

<211> 1310

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

| | | |
|---|---|----|
| Met Asp Gly Phe Ala Gly Ser Leu Asp Asp Ser Ile Ser Ala Ala Ser | | |
| 1 | 5 | 10 |

| | | |
|---|----|----|
| Thr Ser Asp Val Gln Asp Arg Leu Ser Ala Leu Glu Ser Arg Val Gln | | |
| 20 | 25 | 30 |

| | | |
|---|----|----|
| Gln Gln Glu Asp Glu Ile Thr Val Leu Lys Ala Ala Leu Ala Asp Val | | |
| 35 | 40 | 45 |

| | | |
|---|----|----|
| Leu Arg Arg Leu Ala Ile Ser Glu Asp His Val Ala Ser Val Lys Lys | | |
| 50 | 55 | 60 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| Ser Val Ser Ser Lys Gly Gln Pro Ser Pro Arg Ala Val Ile Pro Met | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 |

| | | |
|---|----|----|
| Ser Cys Ile Thr Asn Gly Ser Gly Ala Asn Arg Lys Pro Ser His Thr | | |
| 85 | 90 | 95 |

| | | |
|---|-----|-----|
| Ser Ala Val Ser Ile Ala Gly Lys Glu Thr Leu Ser Ser Ala Ala Lys | | |
| 100 | 105 | 110 |

| | | |
|---|-----|-----|
| Ser Gly Thr Glu Lys Lys Lys Glu Lys Pro Gln Gly Gln Arg Glu Lys | | |
| 115 | 120 | 125 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

Lys Glu Glu Ser His Ser Asn Asp Gln Ser Pro Gln Ile Arg Ala Ser
 130 135 140

Pro Ser Pro Gln Pro Ser Ser Gln Pro Leu Gln Ile His Arg Gln Thr
 145 150 155 160

Pro Glu Ser Lys Asn Ala Thr Pro Thr Lys Ser Ile Lys Arg Pro Ser
 165 170 175

Pro Ala Glu Lys Ser His Asn Ser Trp Glu Asn Ser Asp Asp Ser Arg
 180 185 190

Asn Lys Leu Ser Lys Ile Pro Ser Thr Pro Lys Leu Ile Pro Lys Val
 195 200 205

Thr Lys Thr Ala Asp Lys His Lys Asp Val Ile Ile Asn Gln Glu Gly
 210 215 220

Glu Tyr Ile Lys Met Phe Met Arg Gly Arg Pro Ile Thr Met Phe Ile
 225 230 235 240

Pro Ser Asp Val Asp Asn Tyr Asp Asp Ile Arg Thr Glu Leu Pro Pro
 245 250 255

Glu Lys Leu Lys Leu Glu Trp Ala Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys Asp Cys
 260 265 270

Arg Ala Asn Val Tyr Leu Leu Pro Thr Gly Glu Ile Val Tyr Phe Ile
 275 280 285

Ala Ser Val Val Val Leu Phe Asn Tyr Glu Glu Arg Thr Gln Arg His
 290 295 300

Tyr Leu Gly His Thr Asp Cys Val Lys Cys Leu Ala Ile His Pro Asp
 305 310 315 320

Lys Ile Arg Ile Ala Thr Gly Gln Ile Ala Gly Val Asp Lys Asp Gly
 325 330 335

Arg Pro Leu Gln Pro His Val Arg Val Trp Asp Ser Val Thr Leu Ser
 340 345 350

Thr Leu Gln Ile Ile Gly Leu Gly Thr Phe Glu Arg Gly Val Gly Cys
 355 360 365

Leu Asp Phe Ser Lys Ala Asp Ser Gly Val His Leu Cys Val Ile Asp
 370 375 380

Asp Ser Asn Glu His Met Leu Thr Val Trp Asp Trp Gln Lys Lys Ala
 385 390 395 400

перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU

Lys Gly Ala Glu Ile Lys Thr Thr Asn Glu Val Val Leu Ala Val Glu
 405 410 415

Phe His Pro Thr Asp Ala Asn Thr Ile Ile Thr Cys Gly Lys Ser His
 420 425 430

Ile Phe Phe Trp Thr Trp Ser Gly Asn Ser Leu Thr Arg Lys Gln Gly
 435 440 445

Ile Phe Gly Lys Tyr Glu Lys Pro Lys Phe Val Gln Cys Leu Ala Phe
 450 455 460

Leu Gly Asn Gly Asp Val Leu Thr Gly Asp Ser Gly Gly Val Met Leu
 465 470 475 480

Ile Trp Ser Lys Thr Thr Val Glu Pro Thr Pro Gly Lys Gly Pro Lys
 485 490 495

Gly Val Tyr Gln Ile Ser Lys Gln Ile Lys Ala His Asp Gly Ser Val
 500 505 510

Phe Thr Leu Cys Gln Met Arg Asn Gly Met Leu Leu Thr Gly Gly Gly
 515 520 525

Lys Asp Arg Lys Ile Ile Leu Trp Asp His Asp Leu Asn Pro Glu Arg
 530 535 540

Glu Ile Glu Val Pro Asp Gln Tyr Gly Thr Ile Arg Ala Val Ala Glu
 545 550 555 560

Gly Lys Ala Asp Gln Phe Leu Val Gly Thr Ser Arg Asn Phe Ile Leu
 565 570 575

Arg Gly Thr Phe Asn Asp Gly Phe Gln Ile Glu Val Gln Gly His Thr
 580 585 590

Asp Glu Leu Trp Gly Leu Ala Thr His Pro Phe Lys Asp Leu Leu Leu
 595 600 605

Thr Cys Ala Gln Asp Arg Gln Val Cys Leu Trp Asn Ser Met Glu His
 610 615 620

Arg Leu Glu Trp Thr Arg Leu Val Asp Glu Pro Gly His Cys Ala Asp
 625 630 635 640

Phe His Pro Ser Gly Thr Val Val Ala Ile Gly Thr His Ser Gly Arg
 645 650 655

Trp Phe Val Leu Asp Ala Glu Thr Arg Asp Leu Val Ser Ile His Thr
 660 665 670

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU

Asp Gly Asn Glu Gln Leu Ser Val Met Arg Tyr Ser Ile Asp Gly Thr
 675 680 685

Phe Leu Ala Val Gly Ser His Asp Asn Phe Ile Tyr Leu Tyr Val Val
 690 695 700

Ser Glu Asn Gly Arg Lys Tyr Ser Arg Tyr Gly Arg Cys Thr Gly His
 705 710 715 720

Ser Ser Tyr Ile Thr His Leu Asp Trp Ser Pro Asp Asn Lys Tyr Ile
 725 730 735

Met Ser Asn Ser Gly Asp Tyr Glu Ile Leu Tyr Leu Tyr Arg Arg Lys
 740 745 750

His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu Gln Ser Pro Glu Tyr
 755 760 765

Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Ser Thr Ile Met Thr Asp Tyr Asn Pro
 770 775 780

Asn Tyr Cys Phe Ala Gly Lys Thr Ser Ser Ile Ser Asp Leu Lys Glu
 785 790 795 800

Val Pro Arg Lys Asn Ile Thr Leu Ile Arg Gly Leu Gly His Gly Ala
 805 810 815

Phe Gly Glu Val Tyr Glu Gly Gln Val Ser Gly Met Pro Asn Asp Pro
 820 825 830

Ser Pro Leu Gln Val Ala Val Lys Thr Leu Pro Glu Val Cys Ser Glu
 835 840 845

Gln Asp Glu Leu Asp Phe Leu Met Glu Ala Leu Ile Ile Ser Lys Phe
 850 855 860

Asn His Gln Asn Ile Val Arg Cys Ile Gly Val Ser Leu Gln Ser Leu
 865 870 875 880

Pro Arg Phe Ile Leu Leu Glu Leu Met Ala Gly Gly Asp Leu Lys Ser
 885 890 895

Phe Leu Arg Glu Thr Arg Pro Arg Pro Ser Gln Pro Ser Ser Leu Ala
 900 905 910

Met Leu Asp Leu Leu His Val Ala Arg Asp Ile Ala Cys Gly Cys Gln
 915 920 925

Tyr Leu Glu Glu Asn His Phe Ile His Arg Asp Ile Ala Ala Arg Asn
 930 935 940

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

Cys Leu Leu Thr Cys Pro Gly Pro Gly Arg Val Ala Lys Ile Gly Asp
 945 950 955 960

Phe Gly Met Ala Arg Asp Ile Tyr Arg Ala Ser Tyr Tyr Arg Lys Gly
 965 970 975

Gly Cys Ala Met Leu Pro Val Lys Trp Met Pro Pro Glu Ala Phe Met
 980 985 990

Glu Gly Ile Phe Thr Ser Lys Thr Asp Thr Trp Ser Phe Gly Val Leu
 995 1000 1005

Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Tyr Met Pro Tyr Pro Ser Lys
 1010 1015 1020

Ser Asn Gln Glu Val Leu Glu Phe Val Thr Ser Gly Gly Arg Met
 1025 1030 1035

Asp Pro Pro Lys Asn Cys Pro Gly Pro Val Tyr Arg Ile Met Thr
 1040 1045 1050

Gln Cys Trp Gln His Gln Pro Glu Asp Arg Pro Asn Phe Ala Ile
 1055 1060 1065

Ile Leu Glu Arg Ile Glu Tyr Cys Thr Gln Asp Pro Asp Val Ile
 1070 1075 1080

Asn Thr Ala Leu Pro Ile Glu Tyr Gly Pro Leu Val Glu Glu Glu
 1085 1090 1095

Glu Lys Val Pro Val Arg Pro Lys Asp Pro Glu Gly Val Pro Pro
 1100 1105 1110

Leu Leu Val Ser Gln Gln Ala Lys Arg Glu Glu Glu Arg Ser Pro
 1115 1120 1125

Ala Ala Pro Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Ser Gly Lys Ala Ala
 1130 1135 1140

Lys Lys Pro Thr Ala Ala Glu Val Ser Val Arg Val Pro Arg Gly
 1145 1150 1155

Pro Ala Val Glu Gly Gly His Val Asn Met Ala Phe Ser Gln Ser
 1160 1165 1170

Asn Pro Pro Ser Glu Leu His Arg Val His Gly Ser Arg Asn Lys
 1175 1180 1185

Pro Thr Ser Leu Trp Asn Pro Thr Tyr Gly Ser Trp Phe Thr Glu
 1190 1195 1200

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

Lys Pro Thr Lys Lys Asn Asn Pro Ile Ala Lys Lys Glu Pro His
1205 1210 1215

Glu Arg Gly Asn Leu Gly Leu Glu Gly Ser Cys Thr Val Pro Pro
1220 1225 1230

Asn Val Ala Thr Gly Arg Leu Pro Gly Ala Ser Leu Leu Glu
1235 1240 1245

Pro Ser Ser Leu Thr Ala Asn Met Lys Glu Val Pro Leu Phe Arg
1250 1255 1260

Leu Arg His Phe Pro Cys Gly Asn Val Asn Tyr Gly Tyr Gln Gln
1265 1270 1275

Gln Gly Leu Pro Leu Glu Ala Ala Thr Ala Pro Gly Ala Gly His
1280 1285 1290

Tyr Glu Asp Thr Ile Leu Lys Ser Lys Asn Ser Met Asn Gln Pro
1295 1300 1305

Gly Pro
1310

<210> 9
<211> 2473
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

| | |
|---|-----|
| <400> 9 | |
| actctgtcgg tccgctgaat gaagtgcccg cccctctaag cccggagccc ggcgtttcc | 60 |
| ccgcaagatg gacggtttcg ccggcagtct cgatgatagt atttctgctg caagtacttc | 120 |
| tgtatgttcaa gatcgcctgt cagctctta gtcacgagtt cagaacaag aagatgaaat | 180 |
| cactgtgcta aaggcggctt tggctgatgt tttgaggcgt cttgcaatct ctgaagatca | 240 |
| tgtggcctca gtaaaaaaaaat cagtc当地aa taaaggccaa ccaagccctc gagcagttat | 300 |
| tccccatgtcc tgtataacca atggaagtgg tgcaaacaga aaaccaagtc ataccagtgc | 360 |
| tgtctcaatt gcaggaaaaag aaactcttc atctgctgct aaaagtggta cagaaaaaaaa | 420 |
| gaaagaaaaa ccacaaggac agagagaaaa aaaagaggaa tctcattcta atgatcaaag | 480 |
| tccacaaaatt cgagcatcac cttctccca gccctttca caacctctcc aaatacacag | 540 |
| acaaaactcca gaaagcaaga atgctactcc cacaaaaagc ataaaaacgac catcaccagc | 600 |
| tgaaaaagtca cataattctt gggaaaattc agatgatagc cgtataaaat tgc当地aaaaat | 660 |
| accttcaaca cccaaattaa tacccaaagt tacccaaact gcagacaagc ataaagatgt | 720 |
| catcatcaac caagtgtacc gccggaagca ccaggagctg caagccatgc agatggagct | 780 |
| gcagagccct gagtacaagc tgagcaagct ccgcaccccg accatcatga ccgactacaa | 840 |

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|------|
| ccccaaactac | tgctttgctg | gcaagaccc | ctccatcagt | gacctaagg | agggtgcgcg | 900 |
| aaaaaaacatc | accctcatc | ggggtctgg | ccatggagcc | tttggggagg | tgtatgaagg | 960 |
| ccaggtgtcc | ggaatgccc | acgacccaag | ccccctgcaa | gtggctgtga | agacgctgcc | 1020 |
| tgaagtgtgc | tctgaacagg | acgaaactgga | tttcctcatg | gaagccctga | tcatcagcaa | 1080 |
| attcaaccac | cagaacattg | ttcgctgcat | tggggtgagc | ctgcaatccc | tgccccggtt | 1140 |
| catcctgctg | gagctcatgg | cggggggaga | cctcaagtcc | ttcctccgag | agacccgccc | 1200 |
| tcgcccggc | cagccctcct | ccctggccat | gctggacctt | ctgcacgtgg | ctcgggacat | 1260 |
| tgcctgtggc | tgtcagtatt | tggaggaaaa | ccacttcatc | caccgagaca | ttgctgcccag | 1320 |
| aaactgcctc | ttgacactgtc | caggccctgg | aagagtggcc | aagattggag | acttcgggat | 1380 |
| ggcccgagac | atctacaggg | cgagctacta | tagaaaggga | ggctgtgcca | tgctgccagt | 1440 |
| taagtggatg | cccccagagg | ccttcatgga | aggaatattc | acttctaaaa | cagacacatg | 1500 |
| gtcctttgga | gtgctgctat | ggaaatctt | ttctttgga | tatatgccc | accccagcaa | 1560 |
| aagaaccac | gaagttctgg | agtttgcac | cagtggaggc | cggatggacc | cacccaaagaa | 1620 |
| ctgcccggc | cctgtataacc | ggataatgac | tcagtgtgg | caacatcagc | ctgaagacag | 1680 |
| gccccacttt | gccatcattt | tggagaggat | tgaataactgc | acccaggacc | cggatgtaat | 1740 |
| caacaccgct | ttgccgatag | aatatggtcc | acttgggaa | gaggaagaga | aagtgcctgt | 1800 |
| gaggcccaag | gaccctgagg | gggttccctc | tctcctggc | tctcaacagg | caaaacggga | 1860 |
| ggaggagcgc | agccctgctg | ccccaccacc | tctgcctacc | acccctctg | gcaaggctgc | 1920 |
| aaagaaaaccc | acagctgcag | aggctctgt | tcgagtcct | agagggccgg | ccgtggaagg | 1980 |
| ggcacacgtg | aatatggcat | tctctcagtc | caaccctcct | tcggagttgc | acagggtcca | 2040 |
| cggatccaga | aacaagccca | ccagcttgt | gaacccaacg | tacggctcct | ggtttacaga | 2100 |
| gaaacccacc | aaaaagaata | atcctatagc | aaagaaggag | ccacacgaga | ggggtaacct | 2160 |
| ggggctggag | ggaagctgta | ctgtcccacc | taacgttgca | actgggagac | ttccgggggc | 2220 |
| ctcaactgctc | ctagagccct | cttcgctgac | tgccaatatg | aaggaggtac | ctctgttcag | 2280 |
| gctacgtcac | ttcccttgg | ggaatgtcaa | ttacggctac | cagcaacagg | gcttgccctt | 2340 |
| agaagccgct | actgcccctg | gagctggtca | ttacggagat | accattctga | aaagcaagaa | 2400 |
| tagcatgaac | cagcctggc | cctgagctcg | gtcgacact | cacttctt | ccttgggatc | 2460 |
| cctaagacccg | tgg | | | | | 2473 |

<210> 10

<211> 785

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Asp | Gly | Phe | Ala | Gly | Ser | Leu | Asp | Asp | Ser | Ile | Ser | Ala | Ala | Ser |
| 1 | | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 | |

Thr Ser Asp Val Gln Asp Arg Leu Ser Ala Leu Glu Ser Arg Val Gln

Page 25

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
 20 25 30

Gln Gln Glu Asp Glu Ile Thr Val Leu Lys Ala Ala Leu Ala Asp Val
 35 40 45

Leu Arg Arg Leu Ala Ile Ser Glu Asp His Val Ala Ser Val Lys Lys
 50 55 60

Ser Val Ser Ser Lys Gly Gln Pro Ser Pro Arg Ala Val Ile Pro Met
 65 70 75 80

Ser Cys Ile Thr Asn Gly Ser Gly Ala Asn Arg Lys Pro Ser His Thr
 85 90 95

Ser Ala Val Ser Ile Ala Gly Lys Glu Thr Leu Ser Ser Ala Ala Lys
 100 105 110

Ser Gly Thr Glu Lys Lys Glu Lys Pro Gln Gly Gln Arg Glu Lys
 115 120 125

Lys Glu Glu Ser His Ser Asn Asp Gln Ser Pro Gln Ile Arg Ala Ser
 130 135 140

Pro Ser Pro Gln Pro Ser Ser Gln Pro Leu Gln Ile His Arg Gln Thr
 145 150 155 160

Pro Glu Ser Lys Asn Ala Thr Pro Thr Lys Ser Ile Lys Arg Pro Ser
 165 170 175

Pro Ala Glu Lys Ser His Asn Ser Trp Glu Asn Ser Asp Asp Ser Arg
 180 185 190

Asn Lys Leu Ser Lys Ile Pro Ser Thr Pro Lys Leu Ile Pro Lys Val
 195 200 205

Thr Lys Thr Ala Asp Lys His Lys Asp Val Ile Ile Asn Gln Val Tyr
 210 215 220

Arg Arg Lys His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu Gln Ser
 225 230 235 240

Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Ser Thr Ile Met Thr Asp
 245 250 255

Tyr Asn Pro Asn Tyr Cys Phe Ala Gly Lys Thr Ser Ser Ile Ser Asp
 260 265 270

Leu Lys Glu Val Pro Arg Lys Asn Ile Thr Leu Ile Arg Gly Leu Gly
 275 280 285

His Gly Ala Phe Gly Glu Val Tyr Glu Gly Gln Val Ser Gly Met Pro
 Page 26

290 Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
295 300

Asn Asp Pro Ser Pro Leu Gln Val Ala Val Lys Thr Leu Pro Glu Val
 305 310 315 320

Cys Ser Glu Gln Asp Glu Leu Asp Phe Leu Met Glu Ala Leu Ile Ile
 325 330 335

Ser Lys Phe Asn His Gln Asn Ile Val Arg Cys Ile Gly Val Ser Leu
 340 345 350

Gln Ser Leu Pro Arg Phe Ile Leu Leu Glu Leu Met Ala Gly Gly Asp
 355 360 365

Leu Lys Ser Phe Leu Arg Glu Thr Arg Pro Arg Pro Ser Gln Pro Ser
 370 375 380

Ser Leu Ala Met Leu Asp Leu Leu His Val Ala Arg Asp Ile Ala Cys
 385 390 395 400

Gly Cys Gln Tyr Leu Glu Glu Asn His Phe Ile His Arg Asp Ile Ala
 405 410 415

Ala Arg Asn Cys Leu Leu Thr Cys Pro Gly Pro Gly Arg Val Ala Lys
 420 425 430

Ile Gly Asp Phe Gly Met Ala Arg Asp Ile Tyr Arg Ala Ser Tyr Tyr
 435 440 445

Arg Lys Gly Gly Cys Ala Met Leu Pro Val Lys Trp Met Pro Pro Glu
 450 455 460

Ala Phe Met Glu Gly Ile Phe Thr Ser Lys Thr Asp Thr Trp Ser Phe
 465 470 475 480

Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Tyr Met Pro Tyr Pro
 485 490 495

Ser Lys Ser Asn Gln Glu Val Leu Glu Phe Val Thr Ser Gly Gly Arg
 500 505 510

Met Asp Pro Pro Lys Asn Cys Pro Gly Pro Val Tyr Arg Ile Met Thr
 515 520 525

Gln Cys Trp Gln His Gln Pro Glu Asp Arg Pro Asn Phe Ala Ile Ile
 530 535 540

Leu Glu Arg Ile Glu Tyr Cys Thr Gln Asp Pro Asp Val Ile Asn Thr
 545 550 555 560

Ala Leu Pro Ile Glu Tyr Gly Pro Leu Val Glu Glu Glu Lys Val

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
 565 570 575

Pro Val Arg Pro Lys Asp Pro Glu Gly Val Pro Pro Leu Leu Val Ser
 580 585 590

Gln Gln Ala Lys Arg Glu Glu Glu Arg Ser Pro Ala Ala Pro Pro Pro
 595 600 605

Leu Pro Thr Thr Ser Ser Gly Lys Ala Ala Lys Lys Pro Thr Ala Ala
 610 615 620

Glu Val Ser Val Arg Val Pro Arg Gly Pro Ala Val Glu Gly Gly His
 625 630 635 640

Val Asn Met Ala Phe Ser Gln Ser Asn Pro Pro Ser Glu Leu His Arg
 645 650 655

Val His Gly Ser Arg Asn Lys Pro Thr Ser Leu Trp Asn Pro Thr Tyr
 660 665 670

Gly Ser Trp Phe Thr Glu Lys Pro Thr Lys Lys Asn Asn Pro Ile Ala
 675 680 685

Lys Lys Glu Pro His Glu Arg Gly Asn Leu Gly Leu Glu Gly Ser Cys
 690 695 700

Thr Val Pro Pro Asn Val Ala Thr Gly Arg Leu Pro Gly Ala Ser Leu
 705 710 715 720

Leu Leu Glu Pro Ser Ser Leu Thr Ala Asn Met Lys Glu Val Pro Leu
 725 730 735

Phe Arg Leu Arg His Phe Pro Cys Gly Asn Val Asn Tyr Gly Tyr Gln
 740 745 750

Gln Gln Gly Leu Pro Leu Glu Ala Ala Thr Ala Pro Gly Ala Gly His
 755 760 765

Tyr Glu Asp Thr Ile Leu Lys Ser Lys Asn Ser Met Asn Gln Pro Gly
 770 775 780

Pro
 785

<210> 11
<211> 2506
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 11
actctgtcgg tccgctgaat gaagtgcgg cccctctaag cccggagccc ggcgtttcc 60
ccgcaagatg gacggtttcg ccggcagtct ccatgatagt atttctgctg caagtacttc 120
Page 28

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU

tgtatgttcaa gatcgccctgt cagcttctga gtcacgagtt cagcaacaag aagatgaaat 180
cactgtgcta aaggcggctt tggctgatgt tttgaggcgt ctgcataatct ctgaagatca 240
tgtggcctca gtaaaaaaat cagtcataag taaaggccaa ccaagccctc gaggcgttat 300
tccccatgtcc tgtataacca atggaagtgg tgcaaacaga aaaccaagtc ataccagtgc 360
tgtctcaatt gcagggaaaag aaactcttgc atctgctgct aaaagtggta cagaaaaaaa 420
gaaagaaaaa ccacaaggac agagagaaaa aaaagaggaa ttcattcta atgatcaaag 480
tccacaattt cgagcatcac cttctccca gcccttctca caacctctcc aaatacacag 540
acaaaactcca gaaagcaaga atgctactcc caccaaaagc ataaaacgac catcaccagc 600
tgaaaagtca cataattctt gggaaaattc agatgatagc cgtaataaat tgtcggaaat 660
accttcaaca cccaaattaa taccaaaagt taccaaaact gcagacaagc ataaagatgt 720
catcatcaac caagaaaaa tgtcaactcg cgaaaaaaac agccaagtgt accgcccggaa 780
gcaccaggag ctgcaagcca tgcagatgg gctgcagagc cctgagtaca agctgagcaa 840
gctccgcacc tcgaccatca tgaccgacta caaccccaac tactgcttgc tggcaagac 900
ctcccccattc agtgacctga aggagggtcc gcggaaaaac atcaccctca ttgggggtct 960
gggcatggaa gcctttgggg aggtgtatga aggccaggtg tccggaaatgc ccaacgaccc 1020
aagccccctg caagtggctg tgaagacgct gcctgaagtg tgctctgaac aggacgaaact 1080
ggatttccctc atggaagcccc tgcattcatca caaattcaac caccagaaca ttgttcgtg 1140
cattgggggtg agcctgcaat ccctgccccg gttcatctgc ctggagctca tgggggggg 1200
agacctcaag tccttcctcc gagagacccg ccctcgccccg agccagccct cctccctggc 1260
catgctggac cttctgcacg tggctcgga cattgcctgt ggctgtcaat atttggagga 1320
aaaccacttc atccaccgag acattgctgc cagaaaaactgc ctcttgaccc gtcaggcccc 1380
tggaaagatgt gccaagattt gagacttcgg gatggcccgac gacatctaca gggcgagcta 1440
ctatagaaag ggaggctgtg ccattgtgcc agttaagtgg atgccccccag aggccctcat 1500
ggaaaggaata ttcaattcta aaacagacac atggcccttt ggagtgtgc tatggaaat 1560
cttttctctt ggatatatgc catacccccag caaaagcaac caggaagttc tggagtttgt 1620
caccagtggaa ggccggatgg acccaccctaa gaactgcccgtt gggccctgtat accggataat 1680
gactcagtgc tggcaacatc agcctgaaga caggccccac tttgccatca tttggagag 1740
gattgaatac tgcacccagg accccggatgt aatcaacacc gcttgcggatgg tagaatatgg 1800
tccacttgcgta gaagagggaaag agaaagtgc tggaggccccc aaggaccctg aggggggttcc 1860
tccttcctcg gtctctcaac aggccaaacg ggaggaggag cgccggccatc ctgccccacc 1920
acctctgcctt accacccttctt ctggcaaggc tgcaaaagaaa cccacagctg cagaggctc 1980
tggtcgagtc ccttagaggc cggccgtggaa agggggacac gtgaatatgg cattctctca 2040
gtccaaaccctt cttcgaggatgt tgcaacagggtt ccacggatcc agaaacaagc ccaccagctt 2100
gtggaaaccctt acgtacggctt cctgtttac agagaaaccc accaaaaaga ataattctat 2160

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | |
|--|------|
| agcaaagaag gagccacacg agagggtaa cctgggctg gagggaaagct gtactgtccc | 2220 |
| acctaacgtt gcaactggga gacttccggg ggcctcaactg ctcctagagc cctcttcgct | 2280 |
| gactgccaat atgaaggagg tacctctgtt caggctacgt cacttccctt gtggaaatgt | 2340 |
| caattacggc taccagcaac agggcttgcc cttagaagcc gctactgccc ctggagctgg | 2400 |
| tcattacgag gataccattc tgaaaagcaa gaatagcatg aaccagcctg ggccctgagc | 2460 |
| tcggtcgac actcacttct cttcccttggg atccctaaga ccgtgg | 2506 |

<210> 12

<211> 796

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

| | | | |
|---|---|----|----|
| Met Asp Gly Phe Ala Gly Ser Leu Asp Asp Ser Ile Ser Ala Ala Ser | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 |

| | | |
|---|----|----|
| Thr Ser Asp Val Gln Asp Arg Leu Ser Ala Leu Glu Ser Arg Val Gln | | |
| 20 | 25 | 30 |

| | | |
|---|----|----|
| Gln Gln Glu Asp Glu Ile Thr Val Leu Lys Ala Ala Leu Ala Asp Val | | |
| 35 | 40 | 45 |

| | | |
|---|----|----|
| Leu Arg Arg Leu Ala Ile Ser Glu Asp His Val Ala Ser Val Lys Lys | | |
| 50 | 55 | 60 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| Ser Val Ser Ser Lys Gly Gln Pro Ser Pro Arg Ala Val Ile Pro Met | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 |

| | | |
|---|----|----|
| Ser Cys Ile Thr Asn Gly Ser Gly Ala Asn Arg Lys Pro Ser His Thr | | |
| 85 | 90 | 95 |

| | | |
|---|-----|-----|
| Ser Ala Val Ser Ile Ala Gly Lys Glu Thr Leu Ser Ser Ala Ala Lys | | |
| 100 | 105 | 110 |

| | | |
|---|-----|-----|
| Ser Gly Thr Glu Lys Lys Lys Glu Lys Pro Gln Gly Gln Arg Glu Lys | | |
| 115 | 120 | 125 |

| | | |
|---|-----|-----|
| Lys Glu Glu Ser His Ser Asn Asp Gln Ser Pro Gln Ile Arg Ala Ser | | |
| 130 | 135 | 140 |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Pro Ser Pro Gln Pro Ser Ser Gln Pro Leu Gln Ile His Arg Gln Thr | | | |
| 145 | 150 | 155 | 160 |

| | | |
|---|-----|-----|
| Pro Glu Ser Lys Asn Ala Thr Pro Thr Lys Ser Ile Lys Arg Pro Ser | | |
| 165 | 170 | 175 |

| | | |
|---|-----|-----|
| Pro Ala Glu Lys Ser His Asn Ser Trp Glu Asn Ser Asp Asp Ser Arg | | |
| 180 | 185 | 190 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Lys | Leu | Ser | Lys | Ile | Pro | Ser | Thr | Pro | Lys | Leu | Ile | Pro | Lys | Val |
| 195 | | | | | | | | | | | | | | | 205 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Thr | Lys | Thr | Ala | Asp | Lys | His | Lys | Asp | Val | Ile | Ile | Asn | Gln | Ala | Lys |
| 210 | | | | | | | | | | | | | | | 220 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Met | Ser | Thr | Arg | Glu | Lys | Asn | Ser | Gln | Val | Tyr | Arg | Arg | Lys | His | Gln |
| 225 | | | | | | | | | | | | | | | 240 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Glu | Leu | Gln | Ala | Met | Gln | Met | Glu | Leu | Gln | Ser | Pro | Glu | Tyr | Lys | Leu |
| 245 | | | | | | | | | | | | | | | 255 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ser | Lys | Leu | Arg | Thr | Ser | Thr | Ile | Met | Thr | Asp | Tyr | Asn | Pro | Asn | Tyr |
| 260 | | | | | | | | | | | | | | | 270 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cys | Phe | Ala | Gly | Lys | Thr | Ser | Ser | Ile | Ser | Asp | Leu | Lys | Glu | Val | Pro |
| 275 | | | | | | | | | | | | | | | 285 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Arg | Lys | Asn | Ile | Thr | Leu | Ile | Arg | Gly | Leu | Gly | His | Gly | Ala | Phe | Gly |
| 290 | | | | | | | | | | | | | | | 300 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Glu | Val | Tyr | Glu | Gly | Gln | Val | Ser | Gly | Met | Pro | Asn | Asp | Pro | Ser | Pro |
| 305 | | | | | | | | | | | | | | | 320 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leu | Gln | Val | Ala | Val | Lys | Thr | Leu | Pro | Glu | Val | Cys | Ser | Glu | Gln | Asp |
| 325 | | | | | | | | | | | | | | | 335 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Glu | Leu | Asp | Phe | Leu | Met | Glu | Ala | Leu | Ile | Ile | Ser | Lys | Phe | Asn | His |
| 340 | | | | | | | | | | | | | | | 350 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gln | Asn | Ile | Val | Arg | Cys | Ile | Gly | Val | Ser | Leu | Gln | Ser | Leu | Pro | Arg |
| 355 | | | | | | | | | | | | | | | 365 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Phe | Ile | Leu | Leu | Glu | Leu | Met | Ala | Gly | Gly | Asp | Leu | Lys | Ser | Phe | Leu |
| 370 | | | | | | | | | | | | | | | 380 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Arg | Glu | Thr | Arg | Pro | Arg | Pro | Ser | Gln | Pro | Ser | Ser | Leu | Ala | Met | Leu |
| 385 | | | | | | | | | | | | | | | 400 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Asp | Leu | Leu | His | Val | Ala | Arg | Asp | Ile | Ala | Cys | Gly | Cys | Gln | Tyr | Leu |
| 405 | | | | | | | | | | | | | | | 415 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Glu | Glu | Asn | His | Phe | Ile | His | Arg | Asp | Ile | Ala | Ala | Arg | Asn | Cys | Leu |
| 420 | | | | | | | | | | | | | | | 430 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leu | Thr | Cys | Pro | Gly | Pro | Gly | Arg | Val | Ala | Lys | Ile | Gly | Asp | Phe | Gly |
| 435 | | | | | | | | | | | | | | | 445 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Met | Ala | Arg | Asp | Ile | Tyr | Arg | Ala | Ser | Tyr | Tyr | Arg | Lys | Gly | Gly | Cys |
| 450 | | | | | | | | | | | | | | | 460 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Met | Leu | Pro | Val | Lys | Trp | Met | Pro | Pro | Glu | Ala | Phe | Met | Glu | Gly |
| 465 | | | | | 470 | | | | | 475 | | | | | 480 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Phe | Thr | Ser | Lys | Thr | Asp | Thr | Trp | Ser | Phe | Gly | Val | Leu | Leu | Trp |
| 485 | | | | | | | | | | | | | | 495 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Ile | Phe | Ser | Leu | Gly | Tyr | Met | Pro | Tyr | Pro | Ser | Lys | Ser | Asn | Gln |
| 500 | | | | | 505 | | | | | | | | 510 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Val | Leu | Glu | Phe | Val | Thr | Ser | Gly | Gly | Arg | Met | Asp | Pro | Pro | Lys |
| 515 | | | | | 520 | | | | | | 525 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Cys | Pro | Gly | Pro | Val | Tyr | Arg | Ile | Met | Thr | Gln | Cys | Trp | Gln | His |
| 530 | | | | | 535 | | | | | | 540 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Pro | Glu | Asp | Arg | Pro | Asn | Phe | Ala | Ile | Ile | Leu | Glu | Arg | Ile | Glu |
| 545 | | | | | 550 | | | | | 555 | | | | 560 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Cys | Thr | Gln | Asp | Pro | Asp | Val | Ile | Asn | Thr | Ala | Leu | Pro | Ile | Glu |
| 565 | | | | | | | | | 570 | | | | | 575 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Gly | Pro | Leu | Val | Glu | Glu | Glu | Glu | Lys | Val | Pro | Val | Arg | Pro | Lys |
| 580 | | | | | 585 | | | | | | 590 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Pro | Glu | Gly | Val | Pro | Pro | Leu | Leu | Val | Ser | Gln | Gln | Ala | Lys | Arg |
| 595 | | | | | 600 | | | | | | 605 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Glu | Glu | Glu | Arg | Ser | Pro | Ala | Ala | Pro | Pro | Leu | Pro | Thr | Thr | Ser | |
| 610 | | | | | 615 | | | | | 620 | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gly | Lys | Ala | Ala | Lys | Lys | Pro | Thr | Ala | Ala | Glu | Val | Ser | Val | Arg |
| 625 | | | | | 630 | | | | | 635 | | | | 640 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Pro | Arg | Gly | Pro | Ala | Val | Glu | Gly | Gly | His | Val | Asn | Met | Ala | Phe |
| 645 | | | | | | | 650 | | | | | 655 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Gln | Ser | Asn | Pro | Pro | Ser | Glu | Leu | His | Arg | Val | His | Gly | Ser | Arg |
| 660 | | | | | | | 665 | | | | | 670 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Lys | Pro | Thr | Ser | Leu | Trp | Asn | Pro | Thr | Tyr | Gly | Ser | Trp | Phe | Thr |
| 675 | | | | | 680 | | | | | | 685 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Lys | Pro | Thr | Lys | Lys | Asn | Asn | Pro | Ile | Ala | Lys | Lys | Glu | Pro | His |
| 690 | | | | | 695 | | | | | 700 | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Arg | Gly | Asn | Leu | Gly | Leu | Glu | Gly | Ser | Cys | Thr | Val | Pro | Pro | Asn |
| 705 | | | | | 710 | | | | | 715 | | | | 720 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Ala | Thr | Gly | Arg | Leu | Pro | Gly | Ala | Ser | Leu | Leu | Leu | Glu | Pro | Ser |
| 725 | | | | | | | | | 730 | | | | | 735 | |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
 Ser Leu Thr Ala Asn Met Lys Glu Val Pro Leu Phe Arg Leu Arg His
 740 745 750

Phe Pro Cys Gly Asn Val Asn Tyr Gly Tyr Gln Gln Gln Gly Leu Pro
 755 760 765

Leu Glu Ala Ala Thr Ala Pro Gly Ala Gly His Tyr Glu Asp Thr Ile
 770 775 780

Leu Lys Ser Lys Asn Ser Met Asn Gln Pro Gly Pro
 785 790 795

<210> 13
 <211> 3409
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

| | |
|--|------|
| <400> 13 | |
| actctgtcgg tccgctgaat gaagtgcgg cccctctaag cccggagccc ggcgcgttcc | 60 |
| ccgcaagatg gacggtttcg ccggcagtct cgatgatagt atttctgctg caagtacttc | 120 |
| tgtatgttcaa gatcgccgt cagctcttga gtcacgagtt cagcaacaag aagatgaaat | 180 |
| cactgtgcta aaggcggctt tggctgtatgt ttgaggcgt ctgcataatct ctgaagatca | 240 |
| tgtggcctca gtgaaaaaat cagtcctcaag taaaggccaa ccaagccctc gagcagttat | 300 |
| tcccatgtcc tgtataacca atggaagtgg tgcaaacaga aaaccaagtc ataccagtgc | 360 |
| tgtctcaatt gcaggaaaag aaactctttc atctgctgct aaaagtggta cagaaaaaaa | 420 |
| gaaagaaaaa ccacaaggac agagagaaaa aaaagaggaa tctcattcta atgatcaaag | 480 |
| tccacaattt cgagcatcac cttctccca gccctttca caacctctcc aaatacacag | 540 |
| acaaactcca gaaagcaaga atgctactcc caccaaaagc ataaaacgc catcaccagc | 600 |
| tgaaaaagtca cataattctt gggaaaattc agatgatagc cgtaataaat tgcgaaaaat | 660 |
| accttcaaca cccaaattaa tacaaaaatg tacaaaaact gcagacaagc ataaagatgt | 720 |
| catcatcaac caagaaggag aatatattaa aatgtttatg cgcggcggc caattaccat | 780 |
| gttcattccct tccgatgtt acaactatga tgacatcaga acgaaactgc ctccgtgaaa | 840 |
| gctcaaactg gagtggcat atggttatcg aggaaaggac tgcgtatgc atgtttacct | 900 |
| tcttccgacc gggaaaatag ttatattcat tgcatcagta gtatgtat ttaattatga | 960 |
| ggagagaact cagcgacact acctggcca tacagactgt gtgaaatgcc ttgctataca | 1020 |
| tcctgacaaa attaggattt caactggaca gatagctggc gtggataaag atgaaaggcc | 1080 |
| tctacaaccc cacgtcagag tgtggattc tgcataatgc tccacactgc agattattgg | 1140 |
| acttggcact tttgagcgtg gagtaggtg cctggattt tcaaaagcag attcagggtgt | 1200 |
| tcatttatgt gttattgtt actccaatga gcatatgctt actgtatggg actggcagag | 1260 |
| gaaagcaaaa ggagcagaaa taaagacaac aaatgaagtt gtttggctg tggagttca | 1320 |
| cccaacagat gcaaatacca taattacatg cggtaaatct catatttct tctggacctg | 1380 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | | |
|-------------------------|--|------|
| gagcggcaat tcaactaaca | aaaaacaggg aattttggg aaatatgaaa agccaaaatt | 1440 |
| tgtcagtgt ttagcattct | tgggaatgg agatgttctt actggagact caggtggagt | 1500 |
| catgcttata tggagcaaaa | ctactgtaga gcccacacct gggaaaggac ctaaagggtgt | 1560 |
| atatcaaatc agcaaacaaa | tcaaagctca tgatggcagt gtgttcacac tttgtcagat | 1620 |
| gagaaatggg atgttattaa | ctggaggagg gaaagacaga aaaataattc tgtggatca | 1680 |
| tgatctgaat cctgaaagag | aatagagat atgctggatg agccctgagt acaagctgag | 1740 |
| caagctccgc acctcgacca | tcatgaccga ctacaacccc aactactgct ttgctggcaa | 1800 |
| gaccccttcc atcagtgacc | tgaaggaggt gccgcggaaa aacatcaccc tcattcgggg | 1860 |
| tctgggccat ggagccttgc | gggaggtgt a tgaaggccag gtgtccggaa tgcccaacga | 1920 |
| cccaagcccc ctgcaagtgg | ctgtgaagac gctgcctgaa gtgtgctctg aacaggacga | 1980 |
| actggatttc ctcatggaag | ccctgatcat cagcaaattc aaccaccaga acattgttcg | 2040 |
| ctgcattggg gtgagcctgc | aatccctgcc ccggttcatc ctgctggagc tcatggcggg | 2100 |
| gggagacctc aagtccctcc | tccgagagac ccgcctcgc ccgagccagc ctcctccct | 2160 |
| ggccatgctg gacccctgc | acgtggctcg ggacattgcc tgtggctgtc agtatttgaa | 2220 |
| ggaaaaccac ttcatccacc | gagacattgc tgccagaaac tgcccttgc cctgtccagg | 2280 |
| cccttggaga gtggccaaga | ttggagactt cgggatggcc cgagacatct acagggcgag | 2340 |
| ctactataga aaggaggct | gtgcatgct gccagttaa tggatgcccc cagggcctt | 2400 |
| catggaagga atattcactt | ctaaaacaga cacatggcc tttggagtgc tgctatggaa | 2460 |
| aatctttctt cttggatata | tgccataccc cagcaaagc aaccaagaag ttctggagtt | 2520 |
| tgtcaccagt ggaggccgga | tggaccacc caagaactgc cctggccctg tataccggat | 2580 |
| aatgactcag tgctggcaac | atcagcctga agacaggccc aacttgcac tcattttggaa | 2640 |
| gaggattgaa tactgcaccc | aggaccggaa tgtaatcaac accgcttgc cgatagaata | 2700 |
| tggtccactt gtggaaagagg | aagagaaagt gcctgtgagg cccaggacc ctgagggggt | 2760 |
| tcctcccttc ctggctctc | aacaggaaa acggggaggag gagcgcagcc cagctgcccc | 2820 |
| accacctctg cttaccaccc | cctctggcaa ggctgcaaag aaacccacag ctgcagaggt | 2880 |
| ctctgttcga gtccctagag | ggccggccgt ggaaggggga cacgtaaata tggcattctc | 2940 |
| tcagtccaaac cttccctcgg | agttgcacag ggtccacgg tccagaaaca agcccaccag | 3000 |
| cttgttggaaac ccaacgtacg | gctcctgggt tacagagaaa cccaccaaaa agaataatcc | 3060 |
| tatagcaaag aaggagccac | acgagaggggg taacctgggg ctggagggaa gctgtactgt | 3120 |
| cccacctaac gttgcaactg | ggagacttcc gggggcctca ctgctcctag agccctcttc | 3180 |
| gctgactgcc aatatgaagg | aggtacctct gttcaggcta cgtcaactcc cttgtggaa | 3240 |
| tgtcaattac ggctaccagc | aacaggcctt gcccttagaa gccgctactg cccctggagc | 3300 |
| tggtcattac gaggatacca | ttctgaaaag caagaatagc atgaaccagc ctggccctg | 3360 |
| agctcggtcg cacactca | tctctccctt gggatcccta agaccgtgg | 3409 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

<210> 14

<211> 1097

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Asp Gly Phe Ala Gly Ser Leu Asp Asp Ser Ile Ser Ala Ala Ser
1 5 10 15Thr Ser Asp Val Gln Asp Arg Leu Ser Ala Leu Glu Ser Arg Val Gln
20 25 30Gln Gln Glu Asp Glu Ile Thr Val Leu Lys Ala Ala Leu Ala Asp Val
35 40 45Leu Arg Arg Leu Ala Ile Ser Glu Asp His Val Ala Ser Val Lys Lys
50 55 60Ser Val Ser Ser Lys Gly Gln Pro Ser Pro Arg Ala Val Ile Pro Met
65 70 75 80Ser Cys Ile Thr Asn Gly Ser Gly Ala Asn Arg Lys Pro Ser His Thr
85 90 95Ser Ala Val Ser Ile Ala Gly Lys Glu Thr Leu Ser Ser Ala Ala Lys
100 105 110Ser Gly Thr Glu Lys Lys Lys Glu Lys Pro Gln Gly Gln Arg Glu Lys
115 120 125Lys Glu Glu Ser His Ser Asn Asp Gln Ser Pro Gln Ile Arg Ala Ser
130 135 140Pro Ser Pro Gln Pro Ser Ser Gln Pro Leu Gln Ile His Arg Gln Thr
145 150 155 160Pro Glu Ser Lys Asn Ala Thr Pro Thr Lys Ser Ile Lys Arg Pro Ser
165 170 175Pro Ala Glu Lys Ser His Asn Ser Trp Glu Asn Ser Asp Asp Ser Arg
180 185 190Asn Lys Leu Ser Lys Ile Pro Ser Thr Pro Lys Leu Ile Pro Lys Val
195 200 205Thr Lys Thr Ala Asp Lys His Lys Asp Val Ile Ile Asn Gln Glu Gly
210 215 220Glu Tyr Ile Lys Met Phe Met Arg Gly Arg Pro Ile Thr Met Phe Ile
225 230 235 240Pro Ser Asp Val Asp Asn Tyr Asp Asp Ile Arg Thr Glu Leu Pro Pro
Page 35

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU
 245 250 255

Glu Lys Leu Lys Leu Glu Trp Ala Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys Asp Cys
 260 265 270

Arg Ala Asn Val Tyr Leu Leu Pro Thr Gly Glu Ile Val Tyr Phe Ile
 275 280 285

Ala Ser Val Val Val Leu Phe Asn Tyr Glu Glu Arg Thr Gln Arg His
 290 295 300

Tyr Leu Gly His Thr Asp Cys Val Lys Cys Leu Ala Ile His Pro Asp
 305 310 315 320

Lys Ile Arg Ile Ala Thr Gly Gln Ile Ala Gly Val Asp Lys Asp Gly
 325 330 335

Arg Pro Leu Gln Pro His Val Arg Val Trp Asp Ser Val Thr Leu Ser
 340 345 350

Thr Leu Gln Ile Ile Gly Leu Gly Thr Phe Glu Arg Gly Val Gly Cys
 355 360 365

Leu Asp Phe Ser Lys Ala Asp Ser Gly Val His Leu Cys Val Ile Asp
 370 375 380

Asp Ser Asn Glu His Met Leu Thr Val Trp Asp Trp Gln Arg Lys Ala
 385 390 395 400

Lys Gly Ala Glu Ile Lys Thr Thr Asn Glu Val Val Leu Ala Val Glu
 405 410 415

Phe His Pro Thr Asp Ala Asn Thr Ile Ile Thr Cys Gly Lys Ser His
 420 425 430

Ile Phe Phe Trp Thr Trp Ser Gly Asn Ser Leu Thr Arg Lys Gln Gly
 435 440 445

Ile Phe Gly Lys Tyr Glu Lys Pro Lys Phe Val Gln Cys Leu Ala Phe
 450 455 460

Leu Gly Asn Gly Asp Val Leu Thr Gly Asp Ser Gly Gly Val Met Leu
 465 470 475 480

Ile Trp Ser Lys Thr Thr Val Glu Pro Thr Pro Gly Lys Gly Pro Lys
 485 490 495

Gly Val Tyr Gln Ile Ser Lys Gln Ile Lys Ala His Asp Gly Ser Val
 500 505 510

Phe Thr Leu Cys Gln Met Arg Asn Gly Met Leu Leu Thr Gly Gly Gly
 Page 36

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
 515 520 525

Lys Asp Arg Lys Ile Ile Leu Trp Asp His Asp Leu Asn Pro Glu Arg
 530 535 540 545 550 555 560

Arg Thr Ser Thr Ile Met Thr Asp Tyr Asn Pro Asn Tyr Cys Phe Ala
 565 570 575

Gly Lys Thr Ser Ser Ile Ser Asp Leu Lys Glu Val Pro Arg Lys Asn
 580 585 590

Ile Thr Leu Ile Arg Gly Leu Gly His Gly Ala Phe Gly Glu Val Tyr
 595 600 605

Glu Gly Gln Val Ser Gly Met Pro Asn Asp Pro Ser Pro Leu Gln Val
 610 615 620

Ala Val Lys Thr Leu Pro Glu Val Cys Ser Glu Gln Asp Glu Leu Asp
 625 630 635 640

Phe Leu Met Glu Ala Leu Ile Ile Ser Lys Phe Asn His Gln Asn Ile
 645 650 655

Val Arg Cys Ile Gly Val Ser Leu Gln Ser Leu Pro Arg Phe Ile Leu
 660 665 670

Leu Glu Leu Met Ala Gly Gly Asp Leu Lys Ser Phe Leu Arg Glu Thr
 675 680 685

Arg Pro Arg Pro Ser Gln Pro Ser Ser Leu Ala Met Leu Asp Leu Leu
 690 695 700

His Val Ala Arg Asp Ile Ala Cys Gly Cys Gln Tyr Leu Glu Glu Asn
 705 710 715 720

His Phe Ile His Arg Asp Ile Ala Ala Arg Asn Cys Leu Leu Thr Cys
 725 730 735

Pro Gly Pro Gly Arg Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ala Arg
 740 745 750

Asp Ile Tyr Arg Ala Ser Tyr Tyr Arg Lys Gly Gly Cys Ala Met Leu
 755 760 765

Pro Val Lys Trp Met Pro Pro Glu Ala Phe Met Glu Gly Ile Phe Thr
 770 775 780

Ser Lys Thr Asp Thr Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe

785 Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU
 790 795 800
 Ser Leu Gly Tyr Met Pro Tyr Pro Ser Lys Ser Asn Gln Glu Val Leu
 805 810 815
 Glu Phe Val Thr Ser Gly Gly Arg Met Asp Pro Pro Lys Asn Cys Pro
 820 825 830
 Gly Pro Val Tyr Arg Ile Met Thr Gln Cys Trp Gln His Gln Pro Glu
 835 840 845
 Asp Arg Pro Asn Phe Ala Ile Ile Leu Glu Arg Ile Glu Tyr Cys Thr
 850 855 860
 Gln Asp Pro Asp Val Ile Asn Thr Ala Leu Pro Ile Glu Tyr Gly Pro
 865 870 875 880
 Leu Val Glu Glu Glu Lys Val Pro Val Arg Pro Lys Asp Pro Glu
 885 890 895
 Gly Val Pro Pro Leu Leu Val Ser Gln Gln Ala Lys Arg Glu Glu Glu
 900 905 910
 Arg Ser Pro Ala Ala Pro Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Ser Gly Lys
 915 920 925
 Ala Ala Lys Lys Pro Thr Ala Ala Glu Val Ser Val Arg Val Pro Arg
 930 935 940
 Gly Pro Ala Val Glu Gly Gly His Val Asn Met Ala Phe Ser Gln Ser
 945 950 955 960
 Asn Pro Pro Ser Glu Leu His Arg Val His Gly Ser Arg Asn Lys Pro
 965 970 975
 Thr Ser Leu Trp Asn Pro Thr Tyr Gly Ser Trp Phe Thr Glu Lys Pro
 980 985 990
 Thr Lys Lys Asn Asn Pro Ile Ala Lys Lys Glu Pro His Glu Arg Gly
 995 1000 1005
 Asn Leu Gly Leu Glu Gly Ser Cys Thr Val Pro Pro Asn Val Ala
 1010 1015 1020
 Thr Gly Arg Leu Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Glu Pro Ser Ser
 1025 1030 1035
 Leu Thr Ala Asn Met Lys Glu Val Pro Leu Phe Arg Leu Arg His
 1040 1045 1050
 Phe Pro Cys Gly Asn Val Asn Tyr Gly Tyr Gln Gln Gln Gly Leu

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | | |
|--|--|------|
| 1055 | 1060 | 1065 |
| | | |
| Pro Leu Glu Ala Ala Thr Ala Pro Gly Ala Gly His Tyr Glu Asp | 1070 1075 1080 | |
| | | |
| Thr Ile Leu Lys Ser Lys Asn Ser Met Asn Gln Pro Gly Pro | 1085 1090 1095 | |
| | | |
| <210> 15 | | |
| <211> 2014 | | |
| <212> ДНК | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| | | |
| <400> 15 | | |
| actctgtcgg tccgctgaat gaagtgcgg cccctctaag cccggagccc ggcgcgttcc | 60 | |
| ccgcaagatg gacggtttcg ccggcagtct cgatgatagt atttctgctg caagtacttc | 120 | |
| tgtatgttcaa gatcgcctgt cagctttga gtcacaggtt cagacaacaag aagatgaard | 180 | |
| cactgtgcta aaggcggctt tggctgtatgt tttgaggcgt ctgcataatct ctgaagatca | 240 | |
| tgtggcctca gtgaaaaaat cagtctcaag taaagtgtac cgccgaaagc accaggagct | 300 | |
| gcaagccatg cagatggagc tgccagagccc tgactacaag ctgcaccaag tccgcaccc | 360 | |
| gaccatcatg accgactaca accccaacta ctgcatttgc ggcaagaccc cttccatcag | 420 | |
| tgacactgaag gaggtgccgc ggaaaaacat caccctcatt cggggctctgg gccatggagc | 480 | |
| ctttggggag gtgtatgaag gccagggtgc cggaatgcac aacgacccaa gccccctgca | 540 | |
| agtggctgtg aagacgctgc ctgaagtgtg ctctgaacag gacgaactgg atttcctcat | 600 | |
| ggaagccctg atcatcagca aattcaacca ccagaacatt gttcgtcga ttgggggtgag | 660 | |
| cctgcaatcc ctgccccgggt tcacccctgct ggagctcatg gcggggggag acctcaagtc | 720 | |
| cttcctccga gagacccggcc ctgcggcggag ccagccctcc tccctggcca tgctggacct | 780 | |
| tctgcacgtg gctcgggaca ttgcctgtgg ctgtcagttat ttggaggaaa accacttcat | 840 | |
| ccaccggagac attgctgcca gaaactgcct cttgaccgtt ccaggccctg gaagagtggc | 900 | |
| caagattgga gacttcggga tggcccgaga catctacagg gcgagctact atagaaagggg | 960 | |
| aggctgtgcc atgctgcccag ttaagtggat gccccccagag gccttcattgg aaggaatatt | 1020 | |
| cacttctaaa acagacacat ggtcccttgg agtgcgtcta tggaaaatct tttctttgg | 1080 | |
| atatatgcca tacccctcagca aaagcaacca ggaagttctg gagttgtca ccagtggagg | 1140 | |
| ccggatggac ccacccaaaga actgccttgg gcctgtatac cggataatga ctcagtgtcg | 1200 | |
| gcaacatcag cctgaagaca ggcggccactt tgccatcatt ttggagggaga ttgaataactg | 1260 | |
| cacccaggac ccggatgtaa tcaacaccgc tttgccata gaatatggtc cacttggaa | 1320 | |
| agaggaagag aaagtgcctg tgaggcccaa ggacccttag ggggtccctc ctctccctgg | 1380 | |
| ctctcaacag gcaaaacggg aggaggagcg cagcccagct gccccaccac ctctgcctac | 1440 | |
| cacccctctt ggcaaggctg caaagaaacc cacagctgca gaggtctctg ttgcgttccc | 1500 | |
| tagagggccg gccgttggaaag ggggacacgt gaatatggca ttctctcagt ccaaccctcc | 1560 | |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | |
|--|------|
| ttcggagttg cacagggtcc acggatccag aaacaagccc accagcttgt ggaacccaac | 1620 |
| gtacggctcc tggtttacag agaaaccac caaaaagaat aatcctatacg caaagaagga | 1680 |
| gccacacgag aggggttaacc tggggcttgc gggaaagctgt actgtcccac ctaacgttgc | 1740 |
| aactgggaga cttccggggg cctcaactgct ccttagagccc tcttcgctga ctgccaatat | 1800 |
| gaaggaggtta cctctgttca ggctacgtca cttcccttgat gggaaatgtca attacggcta | 1860 |
| ccagcaacag ggcttgccct tagaagccgc tactgccccct ggagctggtc attacgagga | 1920 |
| taccattctg aaaagcaaga atagcatgaa ccagcctggg ccctgagctc ggtcgacac | 1980 |
| tcacttctct tccttgggat ccctaagacc gtgg | 2014 |

<210> 16

<211> 632

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

| | | | |
|---|---|----|----|
| Met Asp Gly Phe Ala Gly Ser Leu Asp Asp Ser Ile Ser Ala Ala Ser | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 |

| | | | |
|---|----|----|--|
| Thr Ser Asp Val Gln Asp Arg Leu Ser Ala Leu Glu Ser Arg Val Gln | | | |
| 20 | 25 | 30 | |

| | | | |
|---|----|----|--|
| Gln Gln Glu Asp Glu Ile Thr Val Leu Lys Ala Ala Leu Ala Asp Val | | | |
| 35 | 40 | 45 | |

| | | | |
|---|----|----|--|
| Leu Arg Arg Leu Ala Ile Ser Glu Asp His Val Ala Ser Val Lys Lys | | | |
| 50 | 55 | 60 | |

| | | | |
|---|----|----|----|
| Ser Val Ser Ser Lys Val Tyr Arg Arg Lys His Gln Glu Leu Gln Ala | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 |

| | | | |
|---|----|----|--|
| Met Gln Met Glu Leu Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg | | | |
| 85 | 90 | 95 | |

| | | | |
|---|-----|-----|--|
| Thr Ser Thr Ile Met Thr Asp Tyr Asn Pro Asn Tyr Cys Phe Ala Gly | | | |
| 100 | 105 | 110 | |

| | | | |
|---|-----|-----|--|
| Lys Thr Ser Ser Ile Ser Asp Leu Lys Glu Val Pro Arg Lys Asn Ile | | | |
| 115 | 120 | 125 | |

| | | | |
|---|-----|-----|--|
| Thr Leu Ile Arg Gly Leu Gly His Gly Ala Phe Gly Glu Val Tyr Glu | | | |
| 130 | 135 | 140 | |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Gly Gln Val Ser Gly Met Pro Asn Asp Pro Ser Pro Leu Gln Val Ala | | | |
| 145 | 150 | 155 | 160 |

| | | | |
|---|-----|-----|--|
| Val Lys Thr Leu Pro Glu Val Cys Ser Glu Gln Asp Glu Leu Asp Phe | | | |
| 165 | 170 | 175 | |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
 Leu Met Glu Ala Leu Ile Ile Ser Lys Phe Asn His Gln Asn Ile Val
 180 185 190
 Arg Cys Ile Gly Val Ser Leu Gln Ser Leu Pro Arg Phe Ile Leu Leu
 195 200 205
 Glu Leu Met Ala Gly Gly Asp Leu Lys Ser Phe Leu Arg Glu Thr Arg
 210 215 220
 Pro Arg Pro Ser Gln Pro Ser Ser Leu Ala Met Leu Asp Leu Leu His
 225 230 235 240
 Val Ala Arg Asp Ile Ala Cys Gly Cys Gln Tyr Leu Glu Glu Asn His
 245 250 255
 Phe Ile His Arg Asp Ile Ala Ala Arg Asn Cys Leu Leu Thr Cys Pro
 260 265 270
 Gly Pro Gly Arg Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ala Arg Asp
 275 280 285
 Ile Tyr Arg Ala Ser Tyr Tyr Arg Lys Gly Gly Cys Ala Met Leu Pro
 290 295 300
 Val Lys Trp Met Pro Pro Glu Ala Phe Met Glu Gly Ile Phe Thr Ser
 305 310 315 320
 Lys Thr Asp Thr Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser
 325 330 335
 Leu Gly Tyr Met Pro Tyr Pro Ser Lys Ser Asn Gln Glu Val Leu Glu
 340 345 350
 Phe Val Thr Ser Gly Gly Arg Met Asp Pro Pro Lys Asn Cys Pro Gly
 355 360 365
 Pro Val Tyr Arg Ile Met Thr Gln Cys Trp Gln His Gln Pro Glu Asp
 370 375 380
 Arg Pro Asn Phe Ala Ile Ile Leu Glu Arg Ile Glu Tyr Cys Thr Gln
 385 390 395 400
 Asp Pro Asp Val Ile Asn Thr Ala Leu Pro Ile Glu Tyr Gly Pro Leu
 405 410 415
 Val Glu Glu Glu Lys Val Pro Val Arg Pro Lys Asp Pro Glu Gly
 420 425 430
 Val Pro Pro Leu Leu Val Ser Gln Gln Ala Lys Arg Glu Glu Glu Arg
 435 440 445

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Ser Pro Ala Ala Pro Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Ser Gly Lys Ala | | | |
| 450 | 455 | 460 | |
| Ala Lys Lys Pro Thr Ala Ala Glu Val Ser Val Arg Val Pro Arg Gly | | | |
| 465 | 470 | 475 | 480 |
| Pro Ala Val Glu Gly Gly His Val Asn Met Ala Phe Ser Gln Ser Asn | | | |
| 485 | 490 | 495 | |
| Pro Pro Ser Glu Leu His Arg Val His Gly Ser Arg Asn Lys Pro Thr | | | |
| 500 | 505 | 510 | |
| Ser Leu Trp Asn Pro Thr Tyr Gly Ser Trp Phe Thr Glu Lys Pro Thr | | | |
| 515 | 520 | 525 | |
| Lys Lys Asn Asn Pro Ile Ala Lys Lys Glu Pro His Glu Arg Gly Asn | | | |
| 530 | 535 | 540 | |
| Leu Gly Leu Glu Gly Ser Cys Thr Val Pro Pro Asn Val Ala Thr Gly | | | |
| 545 | 550 | 555 | 560 |
| Arg Leu Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Glu Pro Ser Ser Leu Thr Ala | | | |
| 565 | 570 | 575 | |
| Asn Met Lys Glu Val Pro Leu Phe Arg Leu Arg His Phe Pro Cys Gly | | | |
| 580 | 585 | 590 | |
| Asn Val Asn Tyr Gly Tyr Gln Gln Gly Leu Pro Leu Glu Ala Ala | | | |
| 595 | 600 | 605 | |
| Thr Ala Pro Gly Ala Gly His Tyr Glu Asp Thr Ile Leu Lys Ser Lys | | | |
| 610 | 615 | 620 | |
| Asn Ser Met Asn Gln Pro Gly Pro | | | |
| 625 | 630 | | |
| <210> 17 | | | |
| <211> 2131 | | | |
| <212> ДНК | | | |
| <213> Homo sapiens | | | |
| <400> 17 | | | |
| actctgtcgg tccgctgaat gaagtgcccg cccctctaag cccggagccc ggcgtttcc | 60 | | |
| ccgcaagatg gacggtttcg ccggcagtct cgatgatagt atttctgctg caagtacttc | 120 | | |
| tgtatgttcaa gatgcctgt cagctttga gtcacgagtt cagcaacaag aagatgaaat | 180 | | |
| cactgtgcta aaggcggctt tggctgatgt tttgaggcgt cttgcaatct ctgaagatca | 240 | | |
| tgtggcctca gtgaaaaaat cagtctcaag taaaggttca gagtcaggg gaggatatgg | 300 | | |
| agatccaggg aggcttcctg taggaagtgg cctgtgttgt gcttcaaggg ccaggctgcc | 360 | | |
| aggccatgtt gcagctgacc acccacctgc agtgtaccgc cggaagcacc aggagctgca | 420 | | |

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU
 agccatgcag atggagctgc agagccctga gtacaagctg agcaagctcc gcaccccgac 480
 catcatgacc gactacaacc ccaactactg ctgtctggc aagacccctt ccatcagtga 540
 cctgaaggag gtgccgcgga aaaacatcac cctcattcg ggtctggcc atggagcctt 600
 tggggaggtg tatgaaggcc aggtgtccgg aatgccaac gaccaagcc ccctgcaagt 660
 ggctgtgaag acgctgcctg aagtgtgctc tgaacaggac gaactggatt tcctcatgga 720
 agccctgatc atcagcaaat tcaaccacca gaacattgtt cgctgcattg gggtgagcct 780
 gcaatccctg ccccggttca tcctgctgga gctcatggcg gggggagacc tcaagtcctt 840
 cctccgagag acccgccctc gcccggagcca gccctccctcc ctggccatgc tggacccct 900
 gcacgtggct cgggacattt cctgtggctg ttagtattt gaggaaaacc acttcatcca 960
 ccgagacatt gctgccagaa actgcctt gacctgtcca gcccctggaa gagtggccaa 1020
 gattggagac ttccggatgg cccgagacat ctacagggcg agctactata gaaagggagg 1080
 ctgtgccatg ctgccagttt agtggatgcc cccagaggcc ttcatggaag gaatattcac 1140
 ttctaaaaca gacacatggt ctttgaggt gctgctatgg gaaatcttt ctcttgata 1200
 tatgccatac cccagcaaaa gcaaccagga agttctggag tttgtcacca gtggaggccg 1260
 gatggaccca cccagaact gcccggcc tgtataccgg ataatgactc agtgcgtggca 1320
 acatcagcct gaagacaggc ccaacttgc catcatttgg gagaggattt aatactgcac 1380
 ccaggacccg gatgtaatca acaccgcctt gccgatagaa tatggtccac ttgtggaaga 1440
 ggaagagaaa gtgcctgtga ggcggccagga ccctgagggg gttccctc tcctggctc 1500
 tcaacaggca aaacggggagg aggagcgcag cccagctgcc ccaccaccc tgcctaccac 1560
 ctcctctggc aaggctgcaaa agaaacccac agctgcagag gtctctgttc gagtccctag 1620
 agggccggcc gtggaaagggg gacacgtgaa tatggcattt tctcagtcca accctccctc 1680
 ggagttgcac agggtccacg gatccagaaa caagcccccc agcttgcgaa acccaacgta 1740
 cggctctgg tttacagaga aacccaccaa aaagaataat cctatagcaa agaaggagcc 1800
 acacgagagg ggttaacctgg ggctggaggg aagctgtact gtcccaccta acgttgcaac 1860
 tgggagactt ccggggccct cactgctcct agagccctt tcgtctactg ccaatatgaa 1920
 ggaggtaccc ctgttcaggc tacgtcactt cccttgggg aatgtcaatt acggctaccac 1980
 gcaacaggcc ttgccttag aagccgctac tgccccggaa gctggctt acgaggatac 2040
 cattctgaaa agcaagaata gcatgaacca gcctggccccc tgagctcggt cgacactca 2100
 cttctttcc ttggatccc taagaccgtg g 2131

<210> 18
 <211> 671
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 18
 Met Asp Gly Phe Ala Gly Ser Leu Asp Asp Ser Ile Ser Ala Ala Ser
 1 5 10 15

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

Thr Ser Asp Val Gln Asp Arg Leu Ser Ala Leu Glu Ser Arg Val Gln
 20 25 30

Gln Gln Glu Asp Glu Ile Thr Val Leu Lys Ala Ala Leu Ala Asp Val
 35 40 45

Leu Arg Arg Leu Ala Ile Ser Glu Asp His Val Ala Ser Val Lys Lys
 50 55 60

Ser Val Ser Ser Lys Gly Ser Glu Leu Arg Gly Gly Tyr Gly Asp Pro
 65 70 75 80

Gly Arg Leu Pro Val Gly Ser Gly Leu Cys Ser Ala Ser Arg Ala Arg
 85 90 95

Leu Pro Gly His Val Ala Ala Asp His Pro Pro Ala Val Tyr Arg Arg
 100 105 110

Lys His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu Gln Ser Pro Glu
 115 120 125

Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Ser Thr Ile Met Thr Asp Tyr Asn
 130 135 140

Pro Asn Tyr Cys Phe Ala Gly Lys Thr Ser Ser Ile Ser Asp Leu Lys
 145 150 155 160

Glu Val Pro Arg Lys Asn Ile Thr Leu Ile Arg Gly Leu Gly His Gly
 165 170 175

Ala Phe Gly Glu Val Tyr Glu Gly Gln Val Ser Gly Met Pro Asn Asp
 180 185 190

Pro Ser Pro Leu Gln Val Ala Val Lys Thr Leu Pro Glu Val Cys Ser
 195 200 205

Glu Gln Asp Glu Leu Asp Phe Leu Met Glu Ala Leu Ile Ile Ser Lys
 210 215 220

Phe Asn His Gln Asn Ile Val Arg Cys Ile Gly Val Ser Leu Gln Ser
 225 230 235 240

Leu Pro Arg Phe Ile Leu Leu Glu Leu Met Ala Gly Gly Asp Leu Lys
 245 250 255

Ser Phe Leu Arg Glu Thr Arg Pro Arg Pro Ser Gln Pro Ser Ser Leu
 260 265 270

Ala Met Leu Asp Leu Leu His Val Ala Arg Asp Ile Ala Cys Gly Cys
 275 280 285

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

Gln Tyr Leu Glu Glu Asn His Phe Ile His Arg Asp Ile Ala Ala Arg
290 295 300

Asn Cys Leu Leu Thr Cys Pro Gly Pro Gly Arg Val Ala Lys Ile Gly
305 310 315 320

Asp Phe Gly Met Ala Arg Asp Ile Tyr Arg Ala Ser Tyr Tyr Arg Lys
325 330 335

Gly Gly Cys Ala Met Leu Pro Val Lys Trp Met Pro Pro Glu Ala Phe
340 345 350

Met Glu Gly Ile Phe Thr Ser Lys Thr Asp Thr Trp Ser Phe Gly Val
355 360

Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Tyr Met Pro Tyr Pro Ser Lys
370 375 380

Ser Asn Gln Glu Val Leu Glu Phe Val Thr Ser Gly Gly Arg Met Asp
385 390 395 400

Pro Pro Lys Asn Cys Pro Gly Pro Val Tyr Arg Ile Met Thr Gln Cys
405 410 415

Trp Gln His Gln Pro Glu Asp Arg Pro Asn Phe Ala Ile Ile Leu Glu
420 425 430

Arg Ile Glu Tyr Cys Thr Gln Asp Pro Asp Val Ile Asn Thr Ala Leu
435 440 445

Pro Ile Glu Tyr Gly Pro Leu Val Glu Glu Glu Glu Lys Val Pro Val
450 455 460

Arg Pro Lys Asp Pro Glu Gly Val Pro Pro Leu Leu Val Ser Gln Gln
465 470 475 480

Ala Lys Arg Glu Glu Glu Arg Ser Pro Ala Ala Pro Pro Pro Leu Pro
485 490 495

Thr Thr Ser Ser Gly Lys Ala Ala Lys Lys Pro Thr Ala Ala Glu Val
500 505 510

Ser Val Arg Val Pro Arg Gly Pro Ala Val Glu Gly Gly His Val Asn
515 520 525

Met Ala Phe Ser Gln Ser Asn Pro Pro Ser Glu Leu His Arg Val His
530 535 540

Gly Ser Arg Asn Lys Pro Thr Ser Leu Trp Asn Pro Thr Tyr Gly Ser
545 550 555 560

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

Trp Phe Thr Glu Lys Pro Thr Lys Lys Asn Asn Pro Ile Ala Lys Lys
565 570 575

Glu Pro His Glu Arg Gly Asn Leu Gly Leu Glu Gly Ser Cys Thr Val
580 585 590

Pro Pro Asn Val Ala Thr Gly Arg Leu Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu
595 600

Glu Pro Ser Ser Leu Thr Ala Asn Met Lys Glu Val Pro Leu Phe Arg
610 615 620

Leu Arg His Phe Pro Cys Gly Asn Val Asn Tyr Gly Tyr Gln Gln Gln
625 630 635 640

Gly Leu Pro Leu Glu Ala Ala Thr Ala Pro Gly Ala Gly His Tyr Glu
645 650 655

Asp Thr Ile Leu Lys Ser Lys Asn Ser Met Asn Gln Pro Gly Pro
660 665 670

<210> 19

<211> 3365

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 19

| | | | |
|--|-----|---|------|
| tactctgtcg gtccgctgaa tgaagtgc | ccc | ccccctctaa gccggagcc cggcgctttc | 60 |
| cccgcaagat ggacggtttc gccggcagtc tcgatgatag tatttctgct gcaagtactt | | | 120 |
| ctgatgttca agatcgcc | t | cagtcgtctg agtcacagg tca gcaacaa gaagatgaaa | 180 |
| tcactgtgct aaaggcggct ttggctgatg ttttggggcg tcttgcatac tctgaagatc | | | 240 |
| atgtggcctc agtgaaaaaa tcagtctcaa gtaaaggcca accaaggcc | c | cgagcagttt | 300 |
| ttcccatgtc ctgtataacc aatggaaatg gtgcaaacag aaaaccaagt cataccagt | | | 360 |
| ctgtctcaat tgcaggaaaaa gaaactctt catctgctgc taaaagtgg acagaaaaaa | | | 420 |
| agaaaagaaaa accacaagga cagagagaaa aaaaagagga atctcattt aatgtatcaa | | | 480 |
| gtccacaaat tcgagcatca ctttctcccc agccctttc acaacctctc caaatcacaca | | | 540 |
| gacaaactcc agaaagcaag aatgctactc ccacaaaaag ctaaaacga ccatcaccag | | | 600 |
| ctgaaaagtc acataatttct tggaaaaatt cagatgatag ccgtataaaa ttgtcgaaaa | | | 660 |
| tacccatcaac acccaaatta atacaaaag ttacaaaac tgca gacaag ctaaaagatg | | | 720 |
| tcatcatcaa ccaagaagga gaatatatta aaatgtttat ggcggcgtcg ccaattacca | | | 780 |
| tgttcattcc ttccgatgtt gacaactatg atgacatcg aacgaaactg cctcctgaga | | | 840 |
| agctcaaact ggagtgggca tatggttatc gaggaaagga ctgttagagct aatgtttacc | | | 900 |
| ttcttccgac cggggaaata gtttatttca ttgcattcgt agtagtacta tttaattatg | | | 960 |
| aggagagaac tcagcgacac tacctgggcc atacagactg tgtgaaatgc ctgtatac | | | 1020 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | |
|--|------|
| atcctgacaa aattaggatt gcaactggac agatagctgg cgtggataaa gatggaaggc | 1080 |
| ctctacaacc ccacgtcaga gtgtgggatt ctgttactct atccacactg cagattattg | 1140 |
| gacttggcac ttttgagcgt ggagtaggat gcctggattt ttcaaaaagca gattcaggtg | 1200 |
| ttcatttatg tgttattgt gactccaatg agcatatgct tactgtatgg gactggcaga | 1260 |
| ggaaagcaaa aggagcagaa ataaagacaa caaatgaagt tggtttggct gtggagttc | 1320 |
| acccaacaga tgcaaatacc ataattacat gcggtaaattc tcataatttc ttctggaccc | 1380 |
| ggagcggcaa ttcactaaca agaaaacagg gaattttgg gaaatatgaa aagccaaaat | 1440 |
| tttgtcagtg tttagcattc ttggggaaatg gagatgttct tactggagac tcaggtggag | 1500 |
| tcatgcttat atggagcaaa actactgttag agcccacacc tggtttggaa cctaaaggaa | 1560 |
| gtggcctgtg tagtgctca agggccaggc tgccaggcca tggtgcagct gaccacccac | 1620 |
| ctgcagtgtt ccgccggaag caccaggagc tgcaagccat gcagatggag ctgcagagcc | 1680 |
| ctgagttacaa gctgagcaag ctccgcacct cgaccatcat gaccgactac aaccccaact | 1740 |
| actgctttgc tggcaagacc tcctccatca gtgacctgaa ggaggtgccg cgaaaaaaca | 1800 |
| tcacccctcat tcggggctgtg ggccatggag cctttgggg ggtgtatgaa ggccaggtgt | 1860 |
| ccggaatgcc caacgaccca agccccctgc aagtggctgt gaagacgctg cctgaagtgt | 1920 |
| gctctgaaca ggacgaactg gatttcctca tggaagccct gatcatcagc aaattcaacc | 1980 |
| accagaacat tgttcgctgc attggggtaa gcctgcaatc cctgccccgg ttcatcctgc | 2040 |
| tggagctcat ggccccgggaa gacctaagt cttccctccg agagacccgc cctcgccccga | 2100 |
| gccagccctc ctccctggcc atgctggacc ttctgcacgt ggctcgggac attgcctgtg | 2160 |
| gctgtcagta ttggaggaa aaccacttca tccaccgaga cattgctgcc agaaactgcc | 2220 |
| tcttgacctg tccaggccct ggaagagtgg ccaagattgg agacttcggg atggcccag | 2280 |
| acatctacag ggcgagctac tatagaaagg gaggctgtgc catgctgcca gttaagtgg | 2340 |
| tgcccccaaga ggccttcatg gaaggaatat tcacttctaa aacagacaca tggcccttg | 2400 |
| gagtgcgtct atggaaatc ttttctttg gatatatgcc ataccccaag aaaagcaacc | 2460 |
| aggaagttct ggagttgtc accagtggag gccggatgga cccacccaag aactgccctg | 2520 |
| ggcctgtata ccggataatg actcagtgtc ggcaacatca gcctgaagac aggcccaact | 2580 |
| ttgccccatcat tttggagagg attgaatact gcacccagga cccggatgta atcaacaccg | 2640 |
| cttgccgat agaatatggt ccacttggg aagaggaaga gaaagtgcct gtgaggccca | 2700 |
| aggacccctga gggggttccct cctctctgg tctctcaaca ggcaaaaacgg gaggaggagc | 2760 |
| gcagccctgc tgccccacca cctctgccta ccacccctc tggcaaggct gcaaagaaac | 2820 |
| ccacagctgc agaggctct gttcgagtcc ctagaggccc ggccgtggaa gggggacacg | 2880 |
| tgaatatggc atttctctcag tccaaacccctc cttcggagtt gcacagggtc cacggatcca | 2940 |
| gaaacaagcc caccagctt gggaaacccaa cgtacggctc ctggtttaca gaaaaaccca | 3000 |
| ccaaaaagaa taatcctata gcaaagaagg agccacacga gaggggtaac ctggggctgg | 3060 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | |
|--|------|
| agggaagctg tactgtccca cctaaccttg caactggag acttccgggg gcctcactgc | 3120 |
| tccttagagcc ctcttcgctg actgccaata tgaaggaggt acctctgttc aggctacgtc | 3180 |
| acttcccttg tggyaatgtc aattacggct accagcaaca gggctgccc tttagaagccg | 3240 |
| ctactgcccc tggagctggt cattacgagg ataccattct gaaaagcaag aatagcatga | 3300 |
| accagcctgg gccctgagct cggtcgacaca ctcacttctc ttccttggga tccctaagac | 3360 |
| cgtgg | 3365 |

<210> 20

<211> 1082

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

| | | | |
|---|---|----|----|
| Met Asp Gly Phe Ala Gly Ser Leu Asp Asp Ser Ile Ser Ala Ala Ser | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 |

| | | | |
|---|----|----|--|
| Thr Ser Asp Val Gln Asp Arg Leu Ser Ala Leu Glu Ser Arg Val Gln | | | |
| 20 | 25 | 30 | |

| | | | |
|---|----|----|--|
| Gln Gln Glu Asp Glu Ile Thr Val Leu Lys Ala Ala Leu Ala Asp Val | | | |
| 35 | 40 | 45 | |

| | | | |
|---|----|----|--|
| Leu Arg Arg Leu Ala Ile Ser Glu Asp His Val Ala Ser Val Lys Lys | | | |
| 50 | 55 | 60 | |

| | | | |
|---|----|----|----|
| Ser Val Ser Ser Lys Gly Gln Pro Ser Pro Arg Ala Val Ile Pro Met | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 |

| | | | |
|---|----|----|--|
| Ser Cys Ile Thr Asn Gly Ser Gly Ala Asn Arg Lys Pro Ser His Thr | | | |
| 85 | 90 | 95 | |

| | | | |
|---|-----|-----|--|
| Ser Ala Val Ser Ile Ala Gly Lys Glu Thr Leu Ser Ser Ala Ala Lys | | | |
| 100 | 105 | 110 | |

| | | | |
|---|-----|-----|--|
| Ser Gly Thr Glu Lys Lys Lys Glu Lys Pro Gln Gly Gln Arg Glu Lys | | | |
| 115 | 120 | 125 | |

| | | | |
|---|-----|-----|--|
| Lys Glu Glu Ser His Ser Asn Asp Gln Ser Pro Gln Ile Arg Ala Ser | | | |
| 130 | 135 | 140 | |

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| Pro Ser Pro Gln Pro Ser Ser Gln Pro Leu Gln Ile His Arg Gln Thr | | | |
| 145 | 150 | 155 | 160 |

| | | | |
|---|-----|-----|--|
| Pro Glu Ser Lys Asn Ala Thr Pro Thr Lys Ser Ile Lys Arg Pro Ser | | | |
| 165 | 170 | 175 | |

| | | | |
|---|-----|-----|--|
| Pro Ala Glu Lys Ser His Asn Ser Trp Glu Asn Ser Asp Asp Ser Arg | | | |
| 180 | 185 | 190 | |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
Asn Lys Leu Ser Lys Ile Pro Ser Thr Pro Lys Leu Ile Pro Lys Val
195 200 205

Thr Lys Thr Ala Asp Lys His Lys Asp Val Ile Ile Asn Gln Glu Gly
210 215 220

Glu Tyr Ile Lys Met Phe Met Arg Gly Arg Pro Ile Thr Met Phe Ile
225 230 235 240

Pro Ser Asp Val Asp Asn Tyr Asp Asp Ile Arg Thr Glu Leu Pro Pro
245 250 255

Glu Lys Leu Lys Leu Glu Trp Ala Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys Asp Cys
260 265 270

Arg Ala Asn Val Tyr Leu Leu Pro Thr Gly Glu Ile Val Tyr Phe Ile
275 280

Ala Ser Val Val Val Leu Phe Asn Tyr Glu Glu Arg Thr Gln Arg His
290 295 300

Tyr Leu Gly His Thr Asp Cys Val Lys Cys Leu Ala Ile His Pro Asp
305 310 315 320

Lys Ile Arg Ile Ala Thr Gly Gln Ile Ala Gly Val Asp Lys Asp Gly
325 330 335

Arg Pro Leu Gln Pro His Val Arg Val Trp Asp Ser Val Thr Leu Ser
340 345 350

Thr Leu Gln Ile Ile Gly Leu Gly Thr Phe Glu Arg Gly Val Gly Cys
355 360 365

Leu Asp Phe Ser Lys Ala Asp Ser Gly Val His Leu Cys Val Ile Asp
370 375 380

Asp Ser Asn Glu His Met Leu Thr Val Trp Asp Trp Gln Arg Lys Ala
385 390 395 400

Lys Gly Ala Glu Ile Lys Thr Thr Asn Glu Val Val Leu Ala Val Glu
405 410 415

Phe His Pro Thr Asp Ala Asn Thr Ile Ile Thr Cys Gly Lys Ser His
420 425 430

Ile Phe Phe Trp Thr Trp Ser Gly Asn Ser Leu Thr Arg Lys Gln Gly
435 440 445

Ile Phe Gly Lys Tyr Glu Lys Pro Lys Phe Val Gln Cys Leu Ala Phe
450 455 460

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Gly | Asn | Gly | Asp | Val | Leu | Thr | Gly | Asp | Ser | Gly | Gly | Val | Met | Leu |
| 465 | | | | 470 | | | | | 475 | | | | | | 480 |
| Ile Trp Ser Lys Thr Thr Val Glu Pro Thr Pro Gly Lys Gly Pro Lys | | | | | | | | | | | | | | | |
| 485 | | | | | 490 | | | | | | | | | | 495 |
| Gly Ser Gly Leu Cys Ser Ala Ser Arg Ala Arg Leu Pro Gly His Val | | | | | | | | | | | | | | | |
| 500 | | | | | 505 | | | | | | | | | | 510 |
| Ala Ala Asp His Pro Pro Ala Val Tyr Arg Arg Lys His Gln Glu Leu | | | | | | | | | | | | | | | |
| 515 | | | | | 520 | | | | | | | | | | 525 |
| Gln Ala Met Gln Met Glu Leu Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys | | | | | | | | | | | | | | | |
| 530 | | | | | 535 | | | | | | | | | | 540 |
| Leu Arg Thr Ser Thr Ile Met Thr Asp Tyr Asn Pro Asn Tyr Cys Phe | | | | | | | | | | | | | | | |
| 545 | | | | | 550 | | | | 555 | | | | | | 560 |
| Ala Gly Lys Thr Ser Ser Ile Ser Asp Leu Lys Glu Val Pro Arg Lys | | | | | | | | | | | | | | | |
| 565 | | | | | 570 | | | | | | | | | | 575 |
| Asn Ile Thr Leu Ile Arg Gly Leu Gly His Gly Ala Phe Gly Glu Val | | | | | | | | | | | | | | | |
| 580 | | | | | 585 | | | | | | | | | | 590 |
| Tyr Glu Gly Gln Val Ser Gly Met Pro Asn Asp Pro Ser Pro Leu Gln | | | | | | | | | | | | | | | |
| 595 | | | | | 600 | | | | | | | | | | 605 |
| Val Ala Val Lys Thr Leu Pro Glu Val Cys Ser Glu Gln Asp Glu Leu | | | | | | | | | | | | | | | |
| 610 | | | | | 615 | | | | | | | | | | 620 |
| Asp Phe Leu Met Glu Ala Leu Ile Ile Ser Lys Phe Asn His Gln Asn | | | | | | | | | | | | | | | |
| 625 | | | | | 630 | | | | 635 | | | | | | 640 |
| Ile Val Arg Cys Ile Gly Val Ser Leu Gln Ser Leu Pro Arg Phe Ile | | | | | | | | | | | | | | | |
| 645 | | | | | 650 | | | | | | | | | | 655 |
| Leu Leu Glu Leu Met Ala Gly Gly Asp Leu Lys Ser Phe Leu Arg Glu | | | | | | | | | | | | | | | |
| 660 | | | | | 665 | | | | | | | | | | 670 |
| Thr Arg Pro Arg Pro Ser Gln Pro Ser Ser Leu Ala Met Leu Asp Leu | | | | | | | | | | | | | | | |
| 675 | | | | | 680 | | | | | | | | | | 685 |
| Leu His Val Ala Arg Asp Ile Ala Cys Gly Cys Gln Tyr Leu Glu Glu | | | | | | | | | | | | | | | |
| 690 | | | | | 695 | | | | | | | | | | 700 |
| Asn His Phe Ile His Arg Asp Ile Ala Ala Arg Asn Cys Leu Leu Thr | | | | | | | | | | | | | | | |
| 705 | | | | | 710 | | | | | | | | | | 720 |
| Cys Pro Gly Pro Gly Arg Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ala | | | | | | | | | | | | | | | |
| 725 | | | | | 730 | | | | | | | | | | 735 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
 Arg Asp Ile Tyr Arg Ala Ser Tyr Tyr Arg Lys Gly Gly Cys Ala Met
 740 745 750

Leu Pro Val Lys Trp Met Pro Pro Glu Ala Phe Met Glu Gly Ile Phe
 755 760 765

Thr Ser Lys Thr Asp Thr Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile
 770 775 780

Phe Ser Leu Gly Tyr Met Pro Tyr Pro Ser Lys Ser Asn Gln Glu Val
 785 790 795 800

Leu Glu Phe Val Thr Ser Gly Gly Arg Met Asp Pro Pro Lys Asn Cys
 805 810 815

Pro Gly Pro Val Tyr Arg Ile Met Thr Gln Cys Trp Gln His Gln Pro
 820 825 830

Glu Asp Arg Pro Asn Phe Ala Ile Ile Leu Glu Arg Ile Glu Tyr Cys
 835 840 845

Thr Gln Asp Pro Asp Val Ile Asn Thr Ala Leu Pro Ile Glu Tyr Gly
 850 855 860

Pro Leu Val Glu Glu Glu Lys Val Pro Val Arg Pro Lys Asp Pro
 865 870 875 880

Glu Gly Val Pro Pro Leu Leu Val Ser Gln Gln Ala Lys Arg Glu Glu
 885 890 895

Glu Arg Ser Pro Ala Ala Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Ser Gly
 900 905 910

Lys Ala Ala Lys Lys Pro Thr Ala Ala Glu Val Ser Val Arg Val Pro
 915 920 925

Arg Gly Pro Ala Val Glu Gly Gly His Val Asn Met Ala Phe Ser Gln
 930 935 940

Ser Asn Pro Pro Ser Glu Leu His Arg Val His Gly Ser Arg Asn Lys
 945 950 955 960

Pro Thr Ser Leu Trp Asn Pro Thr Tyr Gly Ser Trp Phe Thr Glu Lys
 965 970 975

Pro Thr Lys Lys Asn Asn Pro Ile Ala Lys Lys Glu Pro His Glu Arg
 980 985 990

Gly Asn Leu Gly Leu Glu Gly Ser Cys Thr Val Pro Pro Asn Val Ala
 995 1000 1005

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
 Thr Gly Arg Leu Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Glu Pro Ser Ser
 1010 1015 1020

Leu Thr Ala Asn Met Lys Glu Val Pro Leu Phe Arg Leu Arg His
 1025 1030 1035

Phe Pro Cys Gly Asn Val Asn Tyr Gly Tyr Gln Gln Gly Leu
 1040 1045 1050

Pro Leu Glu Ala Ala Thr Ala Pro Gly Ala Gly His Tyr Glu Asp
 1055 1060 1065

Thr Ile Leu Lys Ser Lys Asn Ser Met Asn Gln Pro Gly Pro
 1070 1075 1080

<210> 21
<211> 3435
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

| | | | |
|---|-----|----------------------------------|------|
| <400> 21 | | | |
| tacctgtcg gtccgctgaa tgaagtgc | ccc | ccccctctaa gcccggagcc cggcgcttcc | 60 |
| cccgcaagat ggacggtttc gcccgcagtc tcgatgatag tatttctgct gcaagtactt | | | 120 |
| ctgatgttca agatgcctg tcagctctg agtcacgagt tcagcaacaa gaagatgaaa | | | 180 |
| tcactgtgct aaaggcggct ttggctgatg tttgaggcg tcttgcatac tctgaagatc | | | 240 |
| atgtggcctc agtaaaaaaaaa tcagtctcaa gtaaaggcca accaagccct cgagcagtta | | | 300 |
| ttcccatgtc ctgtataacc aatggaagtg gtgcaaacag aaaaccaagt cataccagtg | | | 360 |
| ctgtctcaat tgcaaaaaaaaaa actctgcatac taaaatgtt acagaaaaaaaaa | | | 420 |
| agaaaaaaaa accacaagga cagagagaaa aaaaagagga atctcattct aatgatcaaa | | | 480 |
| gtccacaaat tcgagcatca ctttctcccc agccctcttc acaacctctc caaatacaca | | | 540 |
| gacaaactcc agaaagcaag aatgctactc ccacaaaaag cataaaacga ccatcaccag | | | 600 |
| ctgaaaaagtc acataattct tggaaaaattt cagatgatag ccgtataaaa ttgtcgaaaa | | | 660 |
| taccttcaac accaaaaatta atacaaaaag ttacaaaaac tgcagacaag cataaaagatg | | | 720 |
| tcatcatcaa ccaagaagga gaatatatta aaatgtttat gcgcggtcgg ccaattacca | | | 780 |
| tgttcattcc ttccgatgtt gacaactatg atgacatcg aacggaaatg cctcctgaga | | | 840 |
| agctcaaact ggagtggca tatggttac gagaaaaagga ctgttagagct aatgtttacc | | | 900 |
| ttcttccgac cggggaaata gtttatttca ttgcattcagt agtagtacta tttaattatg | | | 960 |
| aggagagaac tcagcgacac tacctgggcc atacagactg tgtgaaatgc cttgctatac | | | 1020 |
| atcctgacaa aattaggatt gcaactggac agatagctgg cgtggataaa gatggaaaggc | | | 1080 |
| ctctacaacc ccacgtcaga gtgtggatt ctgttactct atccacactg cagattattg | | | 1140 |
| gacttggcac tttttagcgt ggagtaggat gcctggattt ttcaaaagca gattcagggtg | | | 1200 |
| ttcatttatg tttttagcgt gactccaatg agcatatgct tactgtatgg gactggcaga | | | 1260 |

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU
 ggaaagcaaa aggagcagaataaaagacaa caaatgaagt tggtttggct gtggagttc 1320
 acccaacaga tgc当地atacc ataattacat gc当地ttaacc tc当地tttc ttctggacct 1380
 ggagcggcaa tt当地ctaaca agaaaacagg gaattttgg gaaatatgaa aagccaaaat 1440
 tt当地cagtg tt当地cattc tt当地ggatg gagatgttct tactggagac tc当地ggag 1500
 tc当地gttat atggagcaaa actactgtag agccc当地acc tgg当地aaaggc cct当地aaagggt 1560
 tatataat cagcaaaacaa atcaaagctc atgatggcag tgc当地ttcaca ct当地tgc当地ga 1620
 tgagaaatgg gatgatgatcacttactggaggag ggaaagacag aaaaataatt ct当地tgggatc 1680
 atgatctgaa tc当地tggaaaga gaaatagagc accaggagct gcaagccatg cagatggagc 1740
 tgc当地agcccc ttagtacaag ct当地gcaagc tcc当地cacctc gaccatcatg accgactaca 1800
 accccaaacta ct当地gttgc当地t ggcaagacact cctccatcatg tgacctgaag gaggtgccc当地 1860
 ggaaaaacat caccctcatt cggggtctgg gccatggagc ct当地tggggag gt当地tatgaaag 1920
 gccagggtgtc cggaatgccc aacgacccaa gccc当地tgc当地 agtggctgtg aagacgctgc 1980
 ct当地agtgatgctctgacag gacgacttgg atttccat ggaagccctg atcatcagca 2040
 aattcaacca cc当地gacatt gttcgctgca tt当地gggtgag cctgcaatcc ct当地ccccgg 2100
 tc当地atccctgct ggagctcatg gc当地ggggag acctcaagtc ct当地ccctcgat gagaaccgccc 2160
 ct当地cggcggag cc当地ccctcc tccctggca tgctggacact tctgc当地cgtg gctc当地gggaca 2220
 tt当地cctgtgg ct当地tgc当地gtat tt当地ggggagaaa accacttcat cc当地ccggagac atttgc当地cca 2280
 gaaactgc当地t cttgacctgt cc当地ggccctg gaagagtgcc caagattgga gacttgc当地gg 2340
 tggcc当地ggaga catctacagg gc当地gactact atagaaaggg aggctgtgcc atgctgccc当地 2400
 ttaagtggat gccc当地ccagag gc当地ttcatgg aaggaatatt cacttctaaa acagacacat 2460
 ggtcc当地ttgg agtgc当地tgc当地t tgg当地aaatct tt当地cttgg atatatgcca taccccaagca 2520
 aaagcaacca ggaagttctg gagtttgc当地t cc当地gtggagg cc当地ggatggac cc当地cccaaga 2580
 actgccc当地tgg gc当地ctgtatac cggataatga ct当地agtgc当地t gcaacatcatg cctglocal 2640
 ggcccaactt tgccatcatt tt当地ggagagga tt当地aaatctg cacc当地aggac cc当地ggatgtaa 2700
 tcaacaccgc tttgccc当地ata gaatatggc当地t cacttgc当地ga agaggaagag aaagtgc当地ctg 2760
 tgaggcccaa glocalaccctgag gggggttccctc ct当地cttggt ct当地tcaacag gcaaaaacggg 2820
 aggaggagcg cagccctgact gccc当地accac ct当地tgc当地tac cacccctctt ggcaaggctg 2880
 caaagaaacc cacagctgca gaggtctctg tt当地cgatccc tagaggccg gccgtggaaag 2940
 ggggacacgt gaatatggca tt当地ctc当地t ccaaccctcc tt当地ggagttg cacaaggctcc 3000
 acggatccag aaacaagccc accagcttgc当地t ggaacccttac gtacggctcc tt当地tttacag 3060
 agaaaccac caaaaagaat aatcctatacg caaagaagga gccacacgac aggggtaacc 3120
 tt当地ggctggaa gggaaagctgt actgtccc当地ac ctaacgttgc当地t aacttggagaa ct当地ccgggg 3180
 ct当地tactgct cctactgaccc tcttc当地gtca ct当地ccaatat gaaggaggtt cctctgttca 3240
 ggctacgtca ct当地cccttgc当地t gggaaatgtca attacggcttca ccagcaacag ggcttgc当地ct 3300

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU
tagaagccgc tactgccccct ggagctggtc attacgagga taccattctg aaaagcaaga 3360
atagcatgaa ccagcctggg ccctgagctc ggtcgacac tcacttctct tccttggat 3420
ccctaagacc gtgga 3435

<210> 22
<211> 1105
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22
Met Asp Gly Phe Ala Gly Ser Leu Asp Asp Ser Ile Ser Ala Ala Ser
1 5 10 15

Thr Ser Asp Val Gln Asp Arg Leu Ser Ala Leu Glu Ser Arg Val Gln
20 25 30

Gln Gln Glu Asp Glu Ile Thr Val Leu Lys Ala Ala Leu Ala Asp Val
35 40 45

Leu Arg Arg Leu Ala Ile Ser Glu Asp His Val Ala Ser Val Lys Lys
50 55 60

Ser Val Ser Ser Lys Gly Gln Pro Ser Pro Arg Ala Val Ile Pro Met
65 70 75 80

Ser Cys Ile Thr Asn Gly Ser Gly Ala Asn Arg Lys Pro Ser His Thr
85 90 95

Ser Ala Val Ser Ile Ala Gly Lys Glu Thr Leu Ser Ser Ala Ala Lys
100 105 110

Ser Gly Thr Glu Lys Lys Glu Lys Pro Gln Gly Gln Arg Glu Lys
115 120 125

Lys Glu Glu Ser His Ser Asn Asp Gln Ser Pro Gln Ile Arg Ala Ser
130 135 140

Pro Ser Pro Gln Pro Ser Ser Gln Pro Leu Gln Ile His Arg Gln Thr
145 150 155 160

Pro Glu Ser Lys Asn Ala Thr Pro Thr Lys Ser Ile Lys Arg Pro Ser
165 170 175

Pro Ala Glu Lys Ser His Asn Ser Trp Glu Asn Ser Asp Asp Ser Arg
180 185 190

Asn Lys Leu Ser Lys Ile Pro Ser Thr Pro Lys Leu Ile Pro Lys Val
195 200 205

Thr Lys Thr Ala Asp Lys His Lys Asp Val Ile Ile Asn Gln Glu Gly
210 215 220

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

Glu Tyr Ile Lys Met Phe Met Arg Gly Arg Pro Ile Thr Met Phe Ile
225 230 235 240

Pro Ser Asp Val Asp Asn Tyr Asp Asp Ile Arg Thr Glu Leu Pro Pro
245 250 255

Glu Lys Leu Lys Leu Glu Trp Ala Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys Asp Cys
260 265 270

Arg Ala Asn Val Tyr Leu Leu Pro Thr Gly Glu Ile Val Tyr Phe Ile
275 280 285

Ala Ser Val Val Val Leu Phe Asn Tyr Glu Glu Arg Thr Gln Arg His
290 295 300

Tyr Leu Gly His Thr Asp Cys Val Lys Cys Leu Ala Ile His Pro Asp
305 310 315 320

Lys Ile Arg Ile Ala Thr Gly Gln Ile Ala Gly Val Asp Lys Asp Gly
325 330 335

Arg Pro Leu Gln Pro His Val Arg Val Trp Asp Ser Val Thr Leu Ser
340 345 350

Thr Leu Gln Ile Ile Gly Leu Gly Thr Phe Glu Arg Gly Val Gly cys
355 360 365

Leu Asp Phe Ser Lys Ala Asp Ser Gly Val His Leu Cys Val Ile Asp
370 375 380

Asp Ser Asn Glu His Met Leu Thr Val Trp Asp Trp Gln Arg Lys Ala
385 390 395 400

Lys Gly Ala Glu Ile Lys Thr Thr Asn Glu Val Val Leu Ala Val Glu
405 410 415

Phe His Pro Thr Asp Ala Asn Thr Ile Ile Thr Cys Gly Lys Ser His
420 425 430

Ile Phe Phe Trp Thr Trp Ser Gly Asn Ser Leu Thr Arg Lys Gln Gly
435 440 445

Ile Phe Gly Lys Tyr Glu Lys Pro Lys Phe Val Gln Cys Leu Ala Phe
450 455 460

Leu Gly Asn Gly Asp Val Leu Thr Gly Asp Ser Gly Gly Val Met Leu
465 470 475 480

Ile Trp Ser Lys Thr Thr Val Glu Pro Thr Pro Gly Lys Gly Pro Lys
485 490 495

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

Gly Val Tyr Gln Ile Ser Lys Gln Ile Lys Ala His Asp Gly Ser Val
500 505 510

Phe Thr Leu Cys Gln Met Arg Asn Gly Met Leu Leu Thr Gly Gly Gly
515 520 525

Lys Asp Arg Lys Ile Ile Leu Trp Asp His Asp Leu Asn Pro Glu Arg
530 535 540

Glu Ile Glu His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu Gln Ser
545 550 555 560

Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Ser Thr Ile Met Thr Asp
565 570 575

Tyr Asn Pro Asn Tyr Cys Phe Ala Gly Lys Thr Ser Ser Ile Ser Asp
580 585 590

Leu Lys Glu Val Pro Arg Lys Asn Ile Thr Leu Ile Arg Gly Leu Gly
595 600 605

His Gly Ala Phe Gly Glu Val Tyr Glu Gly Gln Val Ser Gly Met Pro
610 615 620

Asn Asp Pro Ser Pro Leu Gln Val Ala Val Lys Thr Leu Pro Glu Val
625 630 635 640

Cys Ser Glu Gln Asp Glu Leu Asp Phe Leu Met Glu Ala Leu Ile Ile
645 650 655

Ser Lys Phe Asn His Gln Asn Ile Val Arg Cys Ile Gly Val Ser Leu
660 665 670

Gln Ser Leu Pro Arg Phe Ile Leu Leu Glu Leu Met Ala Gly Gly Asp
675 680 685

Leu Lys Ser Phe Leu Arg Glu Thr Arg Pro Arg Pro Ser Gln Pro Ser
690 695 700

Ser Leu Ala Met Leu Asp Leu Leu His Val Ala Arg Asp Ile Ala Cys
705 710 715 720

Gly Cys Gln Tyr Leu Glu Glu Asn His Phe Ile His Arg Asp Ile Ala
725 730 735

Ala Arg Asn Cys Leu Leu Thr Cys Pro Gly Pro Gly Arg Val Ala Lys
740 745 750

Ile Gly Asp Phe Gly Met Ala Arg Asp Ile Tyr Arg Ala Ser Tyr Tyr
755 760 765

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

Arg Lys Gly Gly Cys Ala Met Leu Pro Val Lys Trp Met Pro Pro Glu
770 775 780

Ala Phe Met Glu Gly Ile Phe Thr Ser Lys Thr Asp Thr Trp Ser Phe
785 790 795 800

Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Tyr Met Pro Tyr Pro
805 810 815

Ser Lys Ser Asn Gln Glu Val Leu Glu Phe Val Thr Ser Gly Gly Arg
820 825 830

Met Asp Pro Pro Lys Asn Cys Pro Gly Pro Val Tyr Arg Ile Met Thr
835 840 845

Gln Cys Trp Gln His Gln Pro Glu Asp Arg Pro Asn Phe Ala Ile Ile
850 855 860

Leu Glu Arg Ile Glu Tyr Cys Thr Gln Asp Pro Asp Val Ile Asn Thr
865 870 875 880

Ala Leu Pro Ile Glu Tyr Gly Pro Leu Val Glu Glu Glu Lys Val
885 890 895

Pro Val Arg Pro Lys Asp Pro Glu Gly Val Pro Pro Leu Leu Val Ser
900 905 910

Gln Gln Ala Lys Arg Glu Glu Glu Arg Ser Pro Ala Ala Pro Pro Pro
915 920 925

Leu Pro Thr Thr Ser Ser Gly Lys Ala Ala Lys Lys Pro Thr Ala Ala
930 935 940

Glu Val Ser Val Arg Val Pro Arg Gly Pro Ala Val Glu Gly Gly His
945 950 955 960

Val Asn Met Ala Phe Ser Gln Ser Asn Pro Pro Ser Glu Leu His Lys
965 970 975

Val His Gly Ser Arg Asn Lys Pro Thr Ser Leu Trp Asn Pro Thr Tyr
980 985 990

Gly Ser Trp Phe Thr Glu Lys Pro Thr Lys Lys Asn Asn Pro Ile Ala
995 1000 1005

Lys Lys Glu Pro His Asp Arg Gly Asn Leu Gly Leu Glu Gly Ser
1010 1015 1020

Cys Thr Val Pro Pro Asn Val Ala Thr Gly Arg Leu Pro Gly Ala
1025 1030 1035

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU

Ser Leu Leu Leu Glu Pro Ser Ser Leu Thr Ala Asn Met Lys Glu
1040 1045 1050

Val Pro Leu Phe Arg Leu Arg His Phe Pro Cys Gly Asn Val Asn
1055 1060 1065

Tyr Gly Tyr Gln Gln Gln Gly Leu Pro Leu Glu Ala Ala Thr Ala
1070 1075 1080

Pro Gly Ala Gly His Tyr Glu Asp Thr Ile Leu Lys Ser Lys Asn
1085 1090 1095

Ser Met Asn Gln Pro Gly Pro
1100 1105

<210> 23
<211> 4470

<211> 4479
<212> ПНК

<212> ДНК
<213> *Homo sapiens*

<400> 23

<400> 25 tgcgagaaaatggcgacc tggccgagtcacacatcaaa gtatgtgtc gtttcagacc 60
tctcaacgagtctgaacctcgca caagtacatc gccaagttt agggagaaga 120
cacggtcgtgatcgctcca agccttatgc atttgatcggtgttccagt caagcacatc 180
tcaagagcaa gtgtataatg actgtgcaaa gaagattttt aaagatgtac ttgaaggata 240
taatggaaaca atatttgcattggacaaac atccctctggg aagacacaca caatggagg 300
taaacttcat gatccagaag gcatggaat tattccaaga atagtgcag atattttaa 360
ttatatttac tccatggatg aaaatttggatttcattttcat aaggtttcat attttgaat 420
atatttggat aagataaggg acctgttaga tggttcaaag accaacctt cagttcatga 480
agacaaaaac cgagttccct atgtttaaggg gtgcacagag cggtttgtat gtagtccaga 540
tgaagttatg gataccatag atgaaggaaa atccaacaga catgtgcag ttacaat 600
aatgtcaacat agctcttaga gtcacagtat atttcttatt aatgtcaac aagagaacac 660
acaaaacggaa caaaagctga gtggaaaact ttatctggtt gathtagct gtagtggaaa 720
ggtagttaaa actggagctg aaggtgctgt gctggatgaa gctaaaaaca tcaacaagtc 780
actttctgtcttggaaatg ttattctgc ttggctgag ggttagtacat atgttccata 840
tcgagatagt aaaatgacaa gaatcctca agattcatta ggtggcaact gtagaaccac 900
tattgttaatt tgctgcttc catcatcata caatgagtct gaaacaaaat ctacactt 960
atttggccaa agggccaaa caattaagaa cacagttgt gtcaatgtgg agttaactgc 1020
agaacagtgg aaaaagaagt atgaaaaaga aaaagaaaaa aataagatcc tgcggAACAC 1080
tattcgtgg ctggaaaatg agctcaacag atggcgtaat ggggagacgg tgcctattga 1140
tgaacagttt gacaaagaga aagccaaactt ggaagcttc acagtggata aagatattac 1200
tcttaccaat gataaaccag caaccgcaat tggagttata gggaaatttta ctgtatgtca 1260

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | |
|--|------|
| aagaagaaaag tgtgaagaag aaattgctaa attatacataa cagcttgatg acaaggatga | 1320 |
| agaaaattaac cagcaaagtc aactggtaga gaaactgaag acgcaaatgt tggatcgagga | 1380 |
| ggagcttttgc gcatctacca gaaggatca agacaatatg caagctgagc tgaatcgct | 1440 |
| tcaagcagaa aatgatgcct ctaaagaaga agtcaaagaa gttttacagg ccctagaaga | 1500 |
| acttgctgtc aattatgtc aagaagtctca ggaagttgaa gacaaaacta aggaatatga | 1560 |
| attgcttagt gatgaattga atcagaaatc ggcaacttta gcgagttatag atgctgagct | 1620 |
| tcagaaacctt aaggaaatga ccaaccacca gaaaaaacga gcagctgaga ttagatggcatc | 1680 |
| tttactaaaaa gaccttgcag aaataggaat tgctgtggaa aataatgtg taaagcagcc | 1740 |
| tgagggactt ggcatgatag atgaagagtt cactgttgc agactctaca ttagcaaaat | 1800 |
| gaagtcagaa gtaaaaacca tggtaaacg ttgcaaggc ttagaaagca cacaaactga | 1860 |
| gagcaacaaa aaaatggaag aaaatgaaaa ggagtttagca gcatgtcagc ttcgtatctc | 1920 |
| tcaacatgaa gccaaaatca agtcatttgc tgaataccctt caaatgtgg aacaaaagaa | 1980 |
| aagacagttt gaggaatctg tcgatgcctt cagtgaagaa ctgtccagc ttcgagcaca | 2040 |
| agagaaagtc catgaaatgg aaaaggagca cttaaataag gttcagactg caaatgaagt | 2100 |
| taagcaagct gttgaacagc agatccagag ccatagagaa actcatcaaa aacagatcag | 2160 |
| tagtttgc gatgaagtag aagcaaaacg aaaacttatt actgtatctc aagaccaaaa | 2220 |
| ccagaaaatg atgttagagc aggaacgtct aagagtagaa catgagaagt tgaaagccac | 2280 |
| agatcaggaa aagagcagaa aactacatga acttacgggtt atgcaagata gacgagaaca | 2340 |
| agcaagacaa gacttgaagg gtttggaaaga gacagtggca aaagaacttc agactttaca | 2400 |
| caacctgcgc aaactctttt ttcaggaccc ggctacaaga gttaaaaaga gtgctgagat | 2460 |
| tgattctgt gacaccggag gcagcgtgc tcagaagca aaaatctcct ttcttgaaaa | 2520 |
| taatcttgcgaa cagctcacta aagtgcacaa acagttggta cgtgataatg cagatctccg | 2580 |
| ctgtgaacctt cctaagttgg aaaagcgact tcgagctaca gctgagagag tgaaagcttt | 2640 |
| ggaatcagca ctgaaagaag ctaaagaaaa tgcatctcg tgcataac gctatcagca | 2700 |
| agaagtagat cgcataaagg aagcagtcag gtcaaaagaat atggccagaa gagggcattc | 2760 |
| tgcacagatt gtgtaccgcc ggaagcacca ggagctgcaa gccatgcaga tggagctgca | 2820 |
| gagccctgag tacaagctga gcaagctccg cacctcgacc atcatgaccg actacaaccc | 2880 |
| caactactgc tttgtggca agacctcttc catcagtgc ctgaaggagg tgccgcggaa | 2940 |
| aaacatcacc ctcattcggt gtctggcca tggcgccccc gggaggtgt atgaaggcca | 3000 |
| ggtgtccggaa atgcccacg acccaagccc cctgcaagtg gctgtgaaga cgctgcctga | 3060 |
| agtgtctct gaacaggacg aactggattt cctcatggaa gccctgatca tcagcaattt | 3120 |
| caaccaccag aacattgttc gctgcattgg ggtgagcctg caatccctgc cccgggttcat | 3180 |
| cctgctggag ctcatggcg ggggagaccc caagtccttc ctccgagaga cccgcctcg | 3240 |
| cccgagccag ccctccccc tggccatgct ggaccttctg cacgtggctc gggacattgc | 3300 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | |
|---|------|
| ctgtggctgt cagtatttgg aggaaaacca cttcatccac cgagacattg ctgccagaaa | 3360 |
| ctgcctctt acctgtccag gcccttggaaag agtgccaag attggagact tcggatggc | 3420 |
| ccgagacatc tacaggcgta gctactatacg aaaggaggc tggccatgc tgccagttaa | 3480 |
| gtggatgccc ccagaggcct tcatggaaagg aatattcaact tctaaaacag acacatggtc | 3540 |
| cttggagtg ctgctatggg aaatctttc tcttggatat atgcatacc ccagcaaaag | 3600 |
| caaccaggaa gttctggagt ttgtcaccag tggaggccgg atggaccac ccaagaactg | 3660 |
| ccctggccct gtataccgga taatgactca gtgctggcaa catgcctg aagacaggcc | 3720 |
| caactttgcc atcattttgg agaggattga atactgcacc caggaccgg atgtaatcaa | 3780 |
| caccgcttgc ccgatagaat atggtccact tgtggaaagag gaagagaaag tgccctgtgag | 3840 |
| gcccaaggac cctgagggggg ttccctct cctggctct caacaggcaa aacgggagga | 3900 |
| ggagcgcagc ccagctgccc caccacctct gcctaccacc tcctctggca aggctgcaaa | 3960 |
| gaaacccaca gctgcagagg tctctgtcg agtccctaga gggccggccg tggaaaggggg | 4020 |
| acacgtgaat atggcattct ctcagtccaa ccctccttcg gagttgcaca aggtccacgg | 4080 |
| atccagaaac aagcccacca gcttggaa cccaaacgtac ggctcctgggt ttacagagaa | 4140 |
| acccaccaaa aagaataatc ctatagcaaa gaaggagcca cacgacaggg gtaacctggg | 4200 |
| gctggagggaa agctgtactg tcccaccta cgttgcact ggagacttc cgggggcctc | 4260 |
| actgctccta gagccctt cgttgcactgc caatatgaag gaggtacctc tttcaggct | 4320 |
| acgtcaactt cttgtggaa atgtcaatta cggctaccag caacaggcgt tgcccttaga | 4380 |
| agccgctact gcccctggag ctggtcattt cggataacc attctgaaaa gcaagaatag | 4440 |
| catgaaccag cttggccct gagctcggtc gcacactca | 4479 |

<210> 24

<211> 1483

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

| | | | |
|---|---|----|----|
| Met Ala Asp Leu Ala Glu Cys Asn Ile Lys Val Met Cys Arg Phe Arg | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 |

| | | | |
|---|----|----|--|
| Pro Leu Asn Glu Ser Glu Val Asn Arg Gly Asp Lys Tyr Ile Ala Lys | | | |
| 20 | 25 | 30 | |

| | | | |
|---|----|----|--|
| Phe Gln Gly Glu Asp Thr Val Val Ile Ala Ser Lys Pro Tyr Ala Phe | | | |
| 35 | 40 | 45 | |

| | | | |
|---|----|----|--|
| Asp Arg Val Phe Gln Ser Ser Thr Ser Gln Glu Gln Val Tyr Asn Asp | | | |
| 50 | 55 | 60 | |

| | | | |
|---|----|----|----|
| Cys Ala Lys Lys Ile Val Lys Asp Val Leu Glu Gly Tyr Asn Gly Thr | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 |

Перечень последовательностей к заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Phe | Ala | Tyr | Gly | Gln | Thr | Ser | Ser | Gly | Lys | Thr | His | Thr | Met | Glu |
| 85 | | | | | | | | | | | | | | | 95 |

Gly Lys Leu His Asp Pro Glu Gly Met Gly Ile Ile Pro Arg Ile Val
100 105 110

Gln Asp Ile Phe Asn Tyr Ile Tyr Ser Met Asp Glu Asn Leu Glu Phe
115 120 125

His Ile Lys Val Ser Tyr Phe Glu Ile Tyr Leu Asp Lys Ile Arg Asp
130 135 140

Leu Leu Asp Val Ser Lys Thr Asn Leu Ser Val His Glu Asp Lys Asn
145 150 155 160

Arg Val Pro Tyr Val Lys Gly Cys Thr Glu Arg Phe Val Cys Ser Pro
165 170 175

Asp Glu Val Met Asp Thr Ile Asp Glu Gly Lys Ser Asn Arg His Val
180 185 190

Ala Val Thr Asn Met Asn Glu His Ser Ser Arg Ser His Ser Ile Phe
195 200 205

Leu Ile Asn Val Lys Gln Glu Asn Thr Gln Thr Glu Gln Lys Leu Ser
210 215 220

Gly Lys Leu Tyr Leu Val Asp Leu Ala Gly Ser Glu Lys Val Ser Lys
225 230 235 240

Thr Gly Ala Glu Gly Ala Val Leu Asp Glu Ala Lys Asn Ile Asn Lys
245 250 255

Ser Leu Ser Ala Leu Gly Asn Val Ile Ser Ala Leu Ala Glu Gly Ser
260 265 270

Thr Tyr Val Pro Tyr Arg Asp Ser Lys Met Thr Arg Ile Leu Gln Asp
275 280 285

Ser Leu Gly Gly Asn Cys Arg Thr Thr Ile Val Ile Cys Cys Ser Pro
290 295 300

Ser Ser Tyr Asn Glu Ser Glu Thr Lys Ser Thr Leu Leu Phe Gly Gln
305 310 315 320

Arg Ala Lys Thr Ile Lys Asn Thr Val Cys Val Asn Val Glu Leu Thr
325 330 335

Ala Glu Gln Trp Lys Lys Tyr Glu Lys Glu Lys Glu Lys Asn Lys
340 345 350

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Leu | Arg | Asn | Thr | Ile | Gln | Trp | Leu | Glu | Asn | Glu | Leu | Asn | Arg | Trp |
| 355 | | | | | | 360 | | | | | | | | | 365 |
| Arg Asn Gly Glu Thr Val Pro Ile Asp Glu Gln Phe Asp Lys Glu Lys | | | | | | | | | | | | | | | |
| 370 | | | | | 375 | | | | | | | | | | 380 |
| Ala Asn Leu Glu Ala Phe Thr Val Asp Lys Asp Ile Thr Leu Thr Asn | | | | | | | | | | | | | | | |
| 385 | | | | | 390 | | | | | | | | | | 400 |
| Asp Lys Pro Ala Thr Ala Ile Gly Val Ile Gly Asn Phe Thr Asp Ala | | | | | | | | | | | | | | | |
| 405 | | | | | 410 | | | | | | | | | | 415 |
| Glu Arg Arg Lys Cys Glu Glu Gln Ala Lys Leu Tyr Lys Gln Leu | | | | | | | | | | | | | | | |
| 420 | | | | | 425 | | | | | | | | | | 430 |
| Asp Asp Lys Asp Glu Glu Ile Asn Gln Gln Ser Gln Leu Val Glu Lys | | | | | | | | | | | | | | | |
| 435 | | | | | 440 | | | | | | | | | | 445 |
| Leu Lys Thr Gln Met Leu Asp Gln Glu Glu Leu Leu Ala Ser Thr Arg | | | | | | | | | | | | | | | |
| 450 | | | | | 455 | | | | | | | | | | 460 |
| Arg Asp Gln Asp Asn Met Gln Ala Glu Leu Asn Arg Leu Gln Ala Glu | | | | | | | | | | | | | | | |
| 465 | | | | | 470 | | | | | | | | | | 480 |
| Asn Asp Ala Ser Lys Glu Glu Val Lys Glu Val Leu Gln Ala Leu Glu | | | | | | | | | | | | | | | |
| 485 | | | | | 490 | | | | | | | | | | 495 |
| Glu Leu Ala Val Asn Tyr Asp Gln Lys Ser Gln Glu Val Glu Asp Lys | | | | | | | | | | | | | | | |
| 500 | | | | | 505 | | | | | | | | | | 510 |
| Thr Lys Glu Tyr Glu Leu Leu Ser Asp Glu Leu Asn Gln Lys Ser Ala | | | | | | | | | | | | | | | |
| 515 | | | | | 520 | | | | | | | | | | 525 |
| Thr Leu Ala Ser Ile Asp Ala Glu Leu Gln Lys Leu Lys Glu Met Thr | | | | | | | | | | | | | | | |
| 530 | | | | | 535 | | | | | | | | | | 540 |
| Asn His Gln Lys Lys Arg Ala Ala Glu Met Met Ala Ser Leu Leu Lys | | | | | | | | | | | | | | | |
| 545 | | | | | 550 | | | | | | | | | | 560 |
| Asp Leu Ala Glu Ile Gly Ile Ala Val Gly Asn Asn Asp Val Lys Gln | | | | | | | | | | | | | | | |
| 565 | | | | | 570 | | | | | | | | | | 575 |
| Pro Glu Gly Thr Gly Met Ile Asp Glu Glu Phe Thr Val Ala Arg Leu | | | | | | | | | | | | | | | |
| 580 | | | | | 585 | | | | | | | | | | 590 |
| Tyr Ile Ser Lys Met Lys Ser Glu Val Lys Thr Met Val Lys Arg Cys | | | | | | | | | | | | | | | |
| 595 | | | | | 600 | | | | | | | | | | 605 |
| Lys Gln Leu Glu Ser Thr Gln Thr Glu Ser Asn Lys Lys Met Glu Glu | | | | | | | | | | | | | | | |
| 610 | | | | | 615 | | | | | | | | | | 620 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
Asn Glu Lys Glu Leu Ala Ala Cys Gln Leu Arg Ile Ser Gln His Glu
625 630 635 640

Ala Lys Ile Lys Ser Leu Thr Glu Tyr Leu Gln Asn Val Glu Gln Lys
645 650 655

Lys Arg Gln Leu Glu Glu Ser Val Asp Ala Leu Ser Glu Glu Leu Val
660 665 670

Gln Leu Arg Ala Gln Glu Lys Val His Glu Met Glu Lys Glu His Leu
675 680 685

Asn Lys Val Gln Thr Ala Asn Glu Val Lys Gln Ala Val Glu Gln Gln
690 695 700

Ile Gln Ser His Arg Glu Thr His Gln Lys Gln Ile Ser Ser Leu Arg
705 710 715 720

Asp Glu Val Glu Ala Lys Ala Lys Leu Ile Thr Asp Leu Gln Asp Gln
725 730 735

Asn Gln Lys Met Met Leu Glu Gln Glu Arg Leu Arg Val Glu His Glu
740 745 750

Lys Leu Lys Ala Thr Asp Gln Glu Lys Ser Arg Lys Leu His Glu Leu
755 760 765

Thr Val Met Gln Asp Arg Arg Glu Gln Ala Arg Gln Asp Leu Lys Gly
770 775 780

Leu Glu Glu Thr Val Ala Lys Glu Leu Gln Thr Leu His Asn Leu Arg
785 790 795 800

Lys Leu Phe Val Gln Asp Leu Ala Thr Arg Val Lys Lys Ser Ala Glu
805 810 815

Ile Asp Ser Asp Asp Thr Gly Gly Ser Ala Ala Gln Lys Gln Lys Ile
820 825 830

Ser Phe Leu Glu Asn Asn Leu Glu Gln Leu Thr Lys Val His Lys Gln
835 840 845

Leu Val Arg Asp Asn Ala Asp Leu Arg Cys Glu Leu Pro Lys Leu Glu
850 855 860

Lys Arg Leu Arg Ala Thr Ala Glu Arg Val Lys Ala Leu Glu Ser Ala
865 870 875 880

Leu Lys Glu Ala Lys Glu Asn Ala Ser Arg Asp Arg Lys Arg Tyr Gln
885 890 895

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|
| Gln | Glu | Val | Asp | Arg | Ile | Lys | Glu | Ala | Val | Arg | Ser | Lys | Asn | Met | Ala |
| 900 | | | | | | | 905 | | | | | | | | 910 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Arg | Arg | Gly | His | Ser | Ala | Gln | Ile | Val | Tyr | Arg | Arg | Lys | His | Gln | Glu |
| 915 | | | | | | | 920 | | | | | | | 925 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leu | Gln | Ala | Met | Gln | Met | Glu | Leu | Gln | Ser | Pro | Glu | Tyr | Lys | Leu | Ser |
| 930 | | | | | | 935 | | | | | | 940 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lys | Leu | Arg | Thr | Ser | Thr | Ile | Met | Thr | Asp | Tyr | Asn | Pro | Asn | Tyr | Cys |
| 945 | | | | | | 950 | | | | 955 | | | | 960 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Phe | Ala | Gly | Lys | Thr | Ser | Ser | Ile | Ser | Asp | Leu | Lys | Glu | Val | Pro | Arg |
| 965 | | | | | | | 970 | | | | | | | 975 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lys | Asn | Ile | Thr | Leu | Ile | Arg | Gly | Leu | Gly | His | Gly | Ala | Phe | Gly | Glu |
| 980 | | | | | | 985 | | | | | | 990 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Val | Tyr | Glu | Gly | Gln | Val | Ser | Gly | Met | Pro | Asn | Asp | Pro | Ser | Pro | Leu |
| 995 | | | | | | 1000 | | | | | | 1005 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gln | Val | Ala | Val | Lys | Thr | Leu | Pro | Glu | Val | Cys | Ser | Glu | Gln | Asp | |
| 1010 | | | | | | 1015 | | | | | | 1020 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Glu | Leu | Asp | Phe | Leu | Met | Glu | Ala | Leu | Ile | Ile | Ser | Lys | Phe | Asn | |
| 1025 | | | | | | 1030 | | | | | | 1035 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| His | Gln | Asn | Ile | Val | Arg | Cys | Ile | Gly | Val | Ser | Leu | Gln | Ser | Leu | |
| 1040 | | | | | | 1045 | | | | | | 1050 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pro | Arg | Phe | Ile | Leu | Leu | Glu | Leu | Met | Ala | Gly | Gly | Asp | Leu | Lys | |
| 1055 | | | | | | 1060 | | | | | | 1065 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ser | Phe | Leu | Arg | Glu | Thr | Arg | Pro | Arg | Pro | Ser | Gln | Pro | Ser | Ser | |
| 1070 | | | | | | 1075 | | | | | | 1080 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leu | Ala | Met | Leu | Asp | Leu | Leu | His | Val | Ala | Arg | Asp | Ile | Ala | Cys | |
| 1085 | | | | | | 1090 | | | | | | 1095 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gly | Cys | Gln | Tyr | Leu | Glu | Glu | Asn | His | Phe | Ile | His | Arg | Asp | Ile | |
| 1100 | | | | | | 1105 | | | | | | 1110 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ala | Ala | Arg | Asn | Cys | Leu | Leu | Thr | Cys | Pro | Gly | Pro | Gly | Arg | Val | |
| 1115 | | | | | | 1120 | | | | | | 1125 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ala | Lys | Ile | Gly | Asp | Phe | Gly | Met | Ala | Arg | Asp | Ile | Tyr | Arg | Ala | |
| 1130 | | | | | | 1135 | | | | | | 1140 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ser | Tyr | Tyr | Arg | Lys | Gly | Gly | Cys | Ala | Met | Leu | Pro | Val | Lys | Trp | |
| 1145 | | | | | | 1150 | | | | | | 1155 | | | |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | | |
|---|---------------------|---------------------------------|
| Met Pro | Pro Glu Ala Phe Met | Glu Gly Ile Phe Thr Ser Lys Thr |
| 1160 | 1165 | 1170 |
| Asp Thr Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu | | |
| 1175 | 1180 | 1185 |
| Gly Tyr Met Pro Tyr Pro Ser Lys Ser Asn Gln Glu Val Leu Glu | | |
| 1190 | 1195 | 1200 |
| Phe Val Thr Ser Gly Gly Arg Met Asp Pro Pro Lys Asn Cys Pro | | |
| 1205 | 1210 | 1215 |
| Gly Pro Val Tyr Arg Ile Met Thr Gln Cys Trp Gln His Gln Pro | | |
| 1220 | 1225 | 1230 |
| Glu Asp Arg Pro Asn Phe Ala Ile Ile Leu Glu Arg Ile Glu Tyr | | |
| 1235 | 1240 | 1245 |
| Cys Thr Gln Asp Pro Asp Val Ile Asn Thr Ala Leu Pro Ile Glu | | |
| 1250 | 1255 | 1260 |
| Tyr Gly Pro Leu Val Glu Glu Glu Glu Lys Val Pro Val Arg Pro | | |
| 1265 | 1270 | 1275 |
| Lys Asp Pro Glu Gly Val Pro Pro Leu Leu Val Ser Gln Gln Ala | | |
| 1280 | 1285 | 1290 |
| Lys Arg Glu Glu Glu Arg Ser Pro Ala Ala Pro Pro Pro Leu Pro | | |
| 1295 | 1300 | 1305 |
| Thr Thr Ser Ser Gly Lys Ala Ala Lys Lys Pro Thr Ala Ala Glu | | |
| 1310 | 1315 | 1320 |
| Val Ser Val Arg Val Pro Arg Gly Pro Ala Val Glu Gly Gly His | | |
| 1325 | 1330 | 1335 |
| Val Asn Met Ala Phe Ser Gln Ser Asn Pro Pro Ser Glu Leu His | | |
| 1340 | 1345 | 1350 |
| Lys Val His Gly Ser Arg Asn Lys Pro Thr Ser Leu Trp Asn Pro | | |
| 1355 | 1360 | 1365 |
| Thr Tyr Gly Ser Trp Phe Thr Glu Lys Pro Thr Lys Lys Asn Asn | | |
| 1370 | 1375 | 1380 |
| Pro Ile Ala Lys Lys Glu Pro His Asp Arg Gly Asn Leu Gly Leu | | |
| 1385 | 1390 | 1395 |
| Glu Gly Ser Cys Thr Val Pro Pro Asn Val Ala Thr Gly Arg Leu | | |
| 1400 | 1405 | 1410 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
 Pro Gly Ala Ser Leu Leu Glu Pro Ser Ser Leu Thr Ala Asn
 1415 1420 1425

Met Lys Glu Val Pro Leu Phe Arg Leu Arg His Phe Pro Cys Gly
 1430 1435 1440

Asn Val Asn Tyr Gly Tyr Gln Gln Gln Gly Leu Pro Leu Glu Ala
 1445 1450 1455

Ala Thr Ala Pro Gly Ala Gly His Tyr Glu Asp Thr Ile Leu Lys
 1460 1465 1470

Ser Lys Asn Ser Met Asn Gln Pro Gly Pro
 1475 1480

<210> 25

<211> 2412

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 25

| | |
|--|------|
| atgaacggac agttggatct aagtggaaag ctaatcatca aagctcaact tggggaggat | 60 |
| attcggcgaa ttcccttattca taatgaagat attacattatg atgaatttagt gctaattatgt | 120 |
| caacgagttt tcagaggaaa acttcttgat aatgtatgtaa taacaataaa gtataaagat | 180 |
| gaagatggag atcttataaac aatttttgat agttctgacc ttcccttgc aattcagtgc | 240 |
| agttaggatac tgaaactgac attatggat aatggccagc caagaccctt tgaatcaagt | 300 |
| caggtgaaat atctccgtcg agaactgata gaacttcgaa ataaagtgaa tcgtttattg | 360 |
| gatacgttgg acccacctgg agaaccagga cttccacca atattcctga aaatgatact | 420 |
| gtggatggta ggaaagaaaa gtctgcttct gattttctg gaaaacagtc tactcaggtt | 480 |
| atggcagcaa gtatgtctgc ttttgcattt ttaaaaaacc aagatgaaat caataaaaaat | 540 |
| gttatgtcag cgttttgtttt aacagatgtat cagggttcag ggcacccag tgctcctgca | 600 |
| gaagatcggtt caggaacacc cgacagcatt gcttccctt cctcagcagc tcacccacca | 660 |
| ggcgttcagc cacagcagcc accatataca ggagctcaga ctcaagcagg tcagattgaa | 720 |
| gtgtaccgcc ggaagcacca ggagctgcaaa gccatgcaga tggagctgca gagccctgag | 780 |
| tacaagctga gcaagctccg cacctcgacc atcatgaccg actacaaccc caactactgc | 840 |
| tttgcgtggca agaccccttc catcagtgtac ctgaaggagg tgccgcggaa aaacatcacc | 900 |
| ctcattcggg gtctggcca tggcgccctt ggggaggtgt atgaaggcca ggtgtccggaa | 960 |
| atgccccaaacg acccaagccc cctgcaagtg gctgtgaaga cgctgcctga agtgtgtct | 1020 |
| gaacaggacg aactggattt cctcatggaa gccctgatca tcagcaatt caaccaccag | 1080 |
| aacattgttc gctgcattgg ggtgagcctg caatccctgc cccgggtcat cctgctggag | 1140 |
| ctcatggcgg ggggagacct caagtccttc ctccgagaga cccgcctcg cccgagccag | 1200 |
| ccctccccc tggccatgct ggacccctg cacgtggctc gggacattgc ctgtggctgt | 1260 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
 cagtatttgg agaaaaacca cttcatccac cgagacattg ctgccagaaa ctgcctttg 1320
 acctgtccag gcccttggaaag agtggccaag attggagact tcggatggc ccgagacatc 1380
 tacagggcga gctactatacg aaaggaggc tgtgcccattgc tgccagttaa gtggatgccc 1440
 ccagaggcct tcatggagg aatattcaact tctaaaacag acacatggtc ctttgagtg 1500
 ctgctatggg aaatctttc tcttggatat atgcatacc ccagcaaaag caaccaggaa 1560
 gttctggagt ttgtcaccag tggaggccgg atggacccac ccaagaactg ccctggccct 1620
 gtataccgga taatgactca gtgctggcaa catcagcctg aagacaggcc caactttgcc 1680
 atcattttgg agaggattga atactgcacc caggaccgg atgtaatcaa caccgctttg 1740
 ccgatagaat atggtccact tggaaagag gaagagaaag tgccctgtgag gccaaggac 1800
 cctgaggggg ttcctccctc cctggctct caacaggcaa aacgggagga ggagcgcagc 1860
 ccagctgccc caccacccct gccttaccacc tcctctggca aggctgc当地 gaaacccaca 1920
 gctcagagg tctctgttcg agtccctaga gggccggccg tggaaaggggg acacgtgaat 1980
 atggcattct ctcagtccaa ccctccctcg gagttgcaca aggtccacgg atccagaaac 2040
 aagccacca gcttggaa cccaaacgtac ggctccctgg ttacagagaa accccaccaa 2100
 aagaataatc ctatagcaaa gaaggagcca cacgacaggg gtaacctggg gctggaggg 2160
 agctgtactg tccccaccaa cgttgcact gggagacttc cggggccctc actgc当地 2220
 gagccctctt cgctgactgc caaatatgaaag gaggtacctc tggcaggct acgtcacttc 2280
 ccttggaaatgtcaatta cggctaccag caacaggct tgcccttaga agccgctact 2340
 gcccctggag ctggcattta cgaggatacc attctgaaaa gcaagaatag catgaaccag 2400
 cctggccct ga 2412

<210> 26
 <211> 803
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 26
 Met Asn Gly Gln Leu Asp Leu Ser Gly Lys Leu Ile Ile Lys Ala Gln
 1 5 10 15

Leu Gly Glu Asp Ile Arg Arg Ile Pro Ile His Asn Glu Asp Ile Thr
 20 25 30

Tyr Asp Glu Leu Val Leu Met Met Gln Arg Val Phe Arg Gly Lys Leu
 35 40 45

Leu Ser Asn Asp Glu Val Thr Ile Lys Tyr Lys Asp Glu Asp Gly Asp
 50 55 60

Leu Ile Thr Ile Phe Asp Ser Ser Asp Leu Ser Phe Ala Ile Gln Cys
 65 70 75 80

Ser Arg Ile Leu Lys Leu Thr Leu Phe Val Asn Gly Gln Pro Arg Pro
 Page 67

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
 85 90 95

Leu Glu Ser Ser Gln Val Lys Tyr Leu Arg Arg Glu Leu Ile Glu Leu
 100 105 110

Arg Asn Lys Val Asn Arg Leu Leu Asp Ser Leu Glu Pro Pro Gly Glu
 115 120 125

Pro Gly Pro Ser Thr Asn Ile Pro Glu Asn Asp Thr Val Asp Gly Arg
 130 135 140

Glu Glu Lys Ser Ala Ser Asp Ser Ser Gly Lys Gln Ser Thr Gln Val
 145 150 155 160

Met Ala Ala Ser Met Ser Ala Phe Asp Pro Leu Lys Asn Gln Asp Glu
 165 170 175

Ile Asn Lys Asn Val Met Ser Ala Phe Gly Leu Thr Asp Asp Gln Val
 180 185 190

Ser Gly Pro Pro Ser Ala Pro Ala Glu Asp Arg Ser Gly Thr Pro Asp
 195 200 205

Ser Ile Ala Ser Ser Ser Ala Ala His Pro Pro Gly Val Gln Pro
 210 215 220

Gln Gln Pro Pro Tyr Thr Gly Ala Gln Thr Gln Ala Gly Gln Ile Glu
 225 230 235 240

Val Tyr Arg Arg Lys His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu
 245 250 255

Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Ser Thr Ile Met
 260 265 270

Thr Asp Tyr Asn Pro Asn Tyr Cys Phe Ala Gly Lys Thr Ser Ser Ile
 275 280 285

Ser Asp Leu Lys Glu Val Pro Arg Lys Asn Ile Thr Leu Ile Arg Gly
 290 295 300

Leu Gly His Gly Ala Phe Gly Glu Val Tyr Glu Gly Gln Val Ser Gly
 305 310 315 320

Met Pro Asn Asp Pro Ser Pro Leu Gln Val Ala Val Lys Thr Leu Pro
 325 330 335

Glu Val Cys Ser Glu Gln Asp Glu Leu Asp Phe Leu Met Glu Ala Leu
 340 345 350

Ile Ile Ser Lys Phe Asn His Gln Asn Ile Val Arg Cys Ile Gly Val

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
 355 360 365

Ser Leu Gln Ser Leu Pro Arg Phe Ile Leu Leu Glu Leu Met Ala Gly
 370 375 380

Gly Asp Leu Lys Ser Phe Leu Arg Glu Thr Arg Pro Arg Pro Ser Gln
 385 390 395 400

Pro Ser Ser Leu Ala Met Leu Asp Leu Leu His Val Ala Arg Asp Ile
 405 410 415

Ala Cys Gly Cys Gln Tyr Leu Glu Glu Asn His Phe Ile His Arg Asp
 420 425 430

Ile Ala Ala Arg Asn Cys Leu Leu Thr Cys Pro Gly Pro Gly Arg Val
 435 440 445

Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ala Arg Asp Ile Tyr Arg Ala Ser
 450 455 460

Tyr Tyr Arg Lys Gly Gly Cys Ala Met Leu Pro Val Lys Trp Met Pro
 465 470 475 480

Pro Glu Ala Phe Met Glu Gly Ile Phe Thr Ser Lys Thr Asp Thr Trp
 485 490 495

Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Tyr Met Pro
 500 505 510

Tyr Pro Ser Lys Ser Asn Gln Glu Val Leu Glu Phe Val Thr Ser Gly
 515 520 525

Gly Arg Met Asp Pro Pro Lys Asn Cys Pro Gly Pro Val Tyr Arg Ile
 530 535 540

Met Thr Gln Cys Trp Gln His Gln Pro Glu Asp Arg Pro Asn Phe Ala
 545 550 555 560

Ile Ile Leu Glu Arg Ile Glu Tyr Cys Thr Gln Asp Pro Asp Val Ile
 565 570 575

Asn Thr Ala Leu Pro Ile Glu Tyr Gly Pro Leu Val Glu Glu Glu
 580 585 590

Lys Val Pro Val Arg Pro Lys Asp Pro Glu Gly Val Pro Pro Leu Leu
 595 600 605

Val Ser Gln Gln Ala Lys Arg Glu Glu Glu Arg Ser Pro Ala Ala Pro
 610 615 620

Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Ser Gly Lys Ala Ala Lys Lys Pro Thr
 Page 69

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU

| | | | |
|--|-----|-----|-----|
| 625 | 630 | 635 | 640 |
| Ala Ala Glu Val Ser Val Arg Val Pro Arg Gly Pro Ala Val Glu Gly 645 650 655 | | | |
| Gly His Val Asn Met Ala Phe Ser Gln Ser Asn Pro Pro Ser Glu Leu 660 665 670 | | | |
| His Lys Val His Gly Ser Arg Asn Lys Pro Thr Ser Leu Trp Asn Pro 675 680 685 | | | |
| Thr Tyr Gly Ser Trp Phe Thr Glu Lys Pro Thr Lys Lys Asn Asn Pro 690 695 700 | | | |
| Ile Ala Lys Lys Glu Pro His Asp Arg Gly Asn Leu Gly Leu Glu Gly 705 710 715 720 | | | |
| Ser Cys Thr Val Pro Pro Asn Val Ala Thr Gly Arg Leu Pro Gly Ala 725 730 735 | | | |
| Ser Leu Leu Leu Glu Pro Ser Ser Leu Thr Ala Asn Met Lys Glu Val 740 745 750 | | | |
| Pro Leu Phe Arg Leu Arg His Phe Pro Cys Gly Asn Val Asn Tyr Gly 755 760 765 | | | |
| Tyr Gln Gln Gln Gly Leu Pro Leu Glu Ala Ala Thr Ala Pro Gly Ala 770 775 780 | | | |
| Gly His Tyr Glu Asp Thr Ile Leu Lys Ser Lys Asn Ser Met Asn Gln 785 790 795 800 | | | |
| Pro Gly Pro | | | |

<210> 27

<211> 2779

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 27

| | |
|---|-----|
| cctccgcaag ccgtctttct ctagagttgt atatatagaa catcctggag tccaccatga | 60 |
| acggacagtt ggatctaagt gggaaagctaa tcatcaaagc tcaacttggg gaggatattc | 120 |
| ggcgaattcc tattcataat gaagatatta cttatgtga attagtgcata atgatgcaac | 180 |
| gagttttcag agaaaaactt ctgagtaatg atgaagtaac aataaagtat aaagatgaag | 240 |
| atggagatct tataacaatt tttgatagtt ctgacccccc ctttgcatt cagtgcgat | 300 |
| ggatactgaa actgacatta tttgttaatg gccagccaag acccccttgcac tcaagtcagg | 360 |
| tgaaatatct ccgtcgagaa ctgatagaac ttcgaaataa agtgaatcgt ttattggata | 420 |
| gcttggaaacc acctggagaa ccaggaccc ttccaccaat tcctgaaaat gatactgtgg | 480 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | |
|---|------|
| atggtaggga agaaaagtct gcttctgatt cttctggaaa acagtctact caggatatgg | 540 |
| cagcaagtat gtctgctttt gatccttaaa aaaaccaaga taaaaatcaat aaaaatgtta | 600 |
| tgtcagcgtt tggcttaaca gatgatcagg tttcagtgtt ccgcggaaag caccaggagc | 660 |
| tgcaagccat gcagatggag ctgcagagcc ctgagtaaa gctgagcaag ctccgcacct | 720 |
| cgaccatcat gaccgactac aaccccaact actgcgttgc tggcaagacc tcctccatca | 780 |
| gtgacctgaa ggaggtgccc cgaaaaaca tcaccctcat tcgggtctg ggccatggcg | 840 |
| cctttgggaa ggtgtatgaa ggccagggtgt ccggaatgcc caacgaccac agccccctgc | 900 |
| aagtggctgt gaagacgctg cctgaagtgt gctctgaaca ggacgaactg gatttcctca | 960 |
| tggaaagccct gatcatcagc aaattcaacc accagaacat tggtcgctgc attgggggtga | 1020 |
| gcctgcaatc cctgccccgg ttcatcctgc tggagctcat ggccggggaa gacctcaagt | 1080 |
| ccttcctccg agagaccgc cctcgccga gccagccctc ctccctggcc atgctggacc | 1140 |
| ttctgcacgt ggctcgggac attgcctgtg gctgtcgtt tttggaggaa aaccacttca | 1200 |
| tccaccgaga cattgctgcc agaaaactgcc tcttgacctg tccaggccct ggaagagtgg | 1260 |
| ccaagatgg agacttcggg atggcccgag acatctacag ggccgagctac tatagaaagg | 1320 |
| gaggctgtgc catgctgcca gttaagtgga tgcccccaga ggccttcatg gaaggaatat | 1380 |
| tcacttctaa aacagacaca tggccctttg gagtgctgct atggaaatc ttttctcttg | 1440 |
| gatataatgcc atacccacg aaaagcaacc aggaagttct ggagttgtc accagtggag | 1500 |
| gccggatgga cccaccaag aactgcctt ggcctgtata ccggataatg actcagtgt | 1560 |
| ggcaacatca gcctgaagac aggccaaact ttgccatcat tttggagagg attgaataact | 1620 |
| gcacccagga cccggatgta atcaacacgg ctttgcgtt agaatatggt ccacttgtgg | 1680 |
| aagaggaaga gaaaagtgcct gtgaggccca aggacccgtt gggggccct ccttcctgg | 1740 |
| tctctcaaca ggcaaaacgg gaggaggagc gcagccacgc tgcccacca cctctgccta | 1800 |
| ccaccccttc tggcaaggct gcaaagaaac ccacagctgc agaggtctt gttcgagtcc | 1860 |
| ctagagggcc ggcctgtgaa gggggacacg tgaatatggc attctctcag tccaaccctc | 1920 |
| cttcggagtt gcacaagggtc cacggatcca gaaacaagcc caccagttt tggaacccaa | 1980 |
| cgtacggctc ctggtttaca gagaacccca caaaaaagaa taatccata gcaaagaagg | 2040 |
| agccacacga caggggtaac ctggggctgg agggaaagctg tactgtccca cctaacgttg | 2100 |
| caactggagacttccggg gcctcactgc tcctagagcc ctctcgctg actgccaata | 2160 |
| tgaaggaggt acctctgttc aggctacgtc acttccctt tggaaatgtc aattacggct | 2220 |
| accagcaaca gggcttgccc ttagaagccg ctactgcccc tggagctggt cattacgagg | 2280 |
| ataccattct gaaaagcaag aatagcatga accagctgg gcccgtgact cggtcgacaca | 2340 |
| ctcacttctc ttccctggaa tccctaagac cgtggaggag agagaggcaa tggctccttc | 2400 |
| acaaaccaga gaccaaataatgt cacgttttgt tttgtgccaa cctatggta agtaccacca | 2460 |
| aaaaagctgt attttggaaaa tgcttttagaa aggttttgag catgggttca tcctattctt | 2520 |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | |
|---|--------------|---------------------|------------|-------------------------|------------|------|
| tcgaaagaag | aaaatatcat | aaaaatgagt | ataaaataca | aggcccagat | gtggttgcat | 2580 |
| aaggtttta | tgcatttttg | ttgtatactt | ccttatgctt | ctttaaattt | gtgtgtgctc | 2640 |
| tgcttcaatg | tagtcagaat | tagctgcttc | tatgttcat | atgtggggtc | atagatgttt | 2700 |
| ccttgccctg | ttgatgtgga | catgagccat | ttgaggggag | agggAACGGA | aataaaggag | 2760 |
| ttatgttaa | tgactaaaa | | | | | 2779 |
| | | | | | | |
| <210> | 28 | | | | | |
| <211> | 756 | | | | | |
| <212> | PRT | | | | | |
| <213> | Homo sapiens | | | | | |
| | | | | | | |
| <400> | 28 | | | | | |
| Met Asn Gly | Gln | Leu Asp Leu Ser Gly | Lys | Leu Ile Ile Lys Ala Gln | | |
| 1 | | 5 | | 10 | | 15 |
| Leu Gly Glu Asp Ile Arg Arg Ile Pro Ile His Asn Glu Asp Ile Thr | | | | | | |
| 20 | | 25 | | 30 | | |
| Tyr Asp Glu Leu Val Leu Met Met Gln Arg Val Phe Arg Gly Lys Leu | | | | | | |
| 35 | | 40 | | 45 | | |
| Leu Ser Asn Asp Glu Val Thr Ile Lys Tyr Lys Asp Glu Asp Gly Asp | | | | | | |
| 50 | | 55 | | 60 | | |
| Leu Ile Thr Ile Phe Asp Ser Ser Asp Leu Ser Phe Ala Ile Gln Cys | | | | | | |
| 65 | | 70 | | 75 | | 80 |
| Ser Arg Ile Leu Lys Leu Thr Leu Phe Val Asn Gly Gln Pro Arg Pro | | | | | | |
| 85 | | 90 | | 95 | | |
| Leu Glu Ser Ser Gln Val Lys Tyr Leu Arg Arg Glu Leu Ile Glu Leu | | | | | | |
| 100 | | 105 | | 110 | | |
| Arg Asn Lys Val Asn Arg Leu Leu Asp Ser Leu Glu Pro Pro Gly Glu | | | | | | |
| 115 | | 120 | | 125 | | |
| Pro Gly Pro Ser Thr Asn Ile Pro Glu Asn Asp Thr Val Asp Gly Arg | | | | | | |
| 130 | | 135 | | 140 | | |
| Glu Glu Lys Ser Ala Ser Asp Ser Ser Gly Lys Gln Ser Thr Gln Val | | | | | | |
| 145 | | 150 | | 155 | | 160 |
| Met Ala Ala Ser Met Ser Ala Phe Asp Pro Leu Lys Asn Gln Asp Glu | | | | | | |
| 165 | | 170 | | 175 | | |
| Ile Asn Lys Asn Val Met Ser Ala Phe Gly Leu Thr Asp Asp Gln Val | | | | | | |
| 180 | | 185 | | 190 | | |
| Ser Val Tyr Arg Arg Lys His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu | | | | | | |
| 195 | | 200 | | 205 | | |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

Leu Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Ser Thr Ile
 210 215 220

Met Thr Asp Tyr Asn Pro Asn Tyr Cys Phe Ala Gly Lys Thr Ser Ser
 225 230 235 240

Ile Ser Asp Leu Lys Glu Val Pro Arg Lys Asn Ile Thr Leu Ile Arg
 245 250 255

Gly Leu Gly His Gly Ala Phe Gly Glu Val Tyr Glu Gly Gln Val Ser
 260 265 270

Gly Met Pro Asn Asp Pro Ser Pro Leu Gln Val Ala Val Lys Thr Leu
 275 280 285

Pro Glu Val Cys Ser Glu Gln Asp Glu Leu Asp Phe Leu Met Glu Ala
 290 295 300

Leu Ile Ile Ser Lys Phe Asn His Gln Asn Ile Val Arg Cys Ile Gly
 305 310 315 320

Val Ser Leu Gln Ser Leu Pro Arg Phe Ile Leu Leu Glu Leu Met Ala
 325 330 335

Gly Gly Asp Leu Lys Ser Phe Leu Arg Glu Thr Arg Pro Arg Pro Ser
 340 345 350

Gln Pro Ser Ser Leu Ala Met Leu Asp Leu Leu His Val Ala Arg Asp
 355 360 365

Ile Ala Cys Gly Cys Gln Tyr Leu Glu Glu Asn His Phe Ile His Arg
 370 375 380

Asp Ile Ala Ala Arg Asn Cys Leu Leu Thr Cys Pro Gly Pro Gly Arg
 385 390 395 400

Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ala Arg Asp Ile Tyr Arg Ala
 405 410 415

Ser Tyr Tyr Arg Lys Gly Gly Cys Ala Met Leu Pro Val Lys Trp Met
 420 425 430

Pro Pro Glu Ala Phe Met Glu Gly Ile Phe Thr Ser Lys Thr Asp Thr
 435 440 445

Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Tyr Met
 450 455 460

Pro Tyr Pro Ser Lys Ser Asn Gln Glu Val Leu Glu Phe Val Thr Ser
 465 470 475 480

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

Gly Gly Arg Met Asp Pro Pro Lys Asn Cys Pro Gly Pro Val Tyr Arg
 485 490 495

Ile Met Thr Gln Cys Trp Gln His Gln Pro Glu Asp Arg Pro Asn Phe
 500 505 510

Ala Ile Ile Leu Glu Arg Ile Glu Tyr Cys Thr Gln Asp Pro Asp Val
 515 520 525

Ile Asn Thr Ala Leu Pro Ile Glu Tyr Gly Pro Leu Val Glu Glu Glu
 530 535 540

Glu Lys Val Pro Val Arg Pro Lys Asp Pro Glu Gly Val Pro Pro Leu
 545 550 555 560

Leu Val Ser Gln Gln Ala Lys Arg Glu Glu Glu Arg Ser Pro Ala Ala
 565 570 575

Pro Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Ser Gly Lys Ala Ala Lys Lys Pro
 580 585 590

Thr Ala Ala Glu Val Ser Val Arg Val Pro Arg Gly Pro Ala Val Glu
 595 600 605

Gly Gly His Val Asn Met Ala Phe Ser Gln Ser Asn Pro Pro Ser Glu
 610 615 620

Leu His Lys Val His Gly Ser Arg Asn Lys Pro Thr Ser Leu Trp Asn
 625 630 635 640

Pro Thr Tyr Gly Ser Trp Phe Thr Glu Lys Pro Thr Lys Lys Asn Asn
 645 650 655

Pro Ile Ala Lys Lys Glu Pro His Asp Arg Gly Asn Leu Gly Leu Glu
 660 665 670

Gly Ser Cys Thr Val Pro Pro Asn Val Ala Thr Gly Arg Leu Pro Gly
 675 680 685

Ala Ser Leu Leu Leu Glu Pro Ser Ser Leu Thr Ala Asn Met Lys Glu
 690 695 700

Val Pro Leu Phe Arg Leu Arg His Phe Pro Cys Gly Asn Val Asn Tyr
 705 710 715 720

Gly Tyr Gln Gln Gln Gly Leu Pro Leu Glu Ala Ala Thr Ala Pro Gly
 725 730 735

Ala Gly His Tyr Glu Asp Thr Ile Leu Lys Ser Lys Asn Ser Met Asn
 740 745 750

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU

Gln Pro Gly Pro
755

| | |
|--|------|
| <210> 29 | |
| <211> 2614 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Homo sapiens | |
| <400> 29 | |
| cctccgcaga ccgtctttct ctagagttgt atatatagaa catcctggag tccaccatga | 60 |
| acggacagtt ggatctaagt gggaaagctaa tcatcaaagc tcaacttggg gaggatattc | 120 |
| ggcgaattcc tattcataat gaagatatta cttatgatga attagtgcta atgatgcaac | 180 |
| gagtttcag agaaaaactt ctgagtaatg atgaagtaac aataaagtat aaagatgaag | 240 |
| atggagatct tataacaatt ttgtatagtt ctgacccccc ctttgcattt cagtgcatgt | 300 |
| ggatactgaa actgacatta ttgttaatg gccagccaag acccccttggaa tcaagtccagg | 360 |
| tgaaatatct ccgtcgagaa ctgatagaac ttgcgaaataa agtgaatcgt ttattggata | 420 |
| gcttggaaacc acctggagaa ccaggaccc ccaccaatat tcctgaaaat gtgtaccgcc | 480 |
| ggaagcacca ggagctgaa gccatgcaga tggagctgca gagccctgag tacaagctga | 540 |
| gcaagctccg caccccgacc atcatgacc actacaaccc caactactgc tttgctggca | 600 |
| agaccccttc catcagtgac ctgaaggagg tgccgcggaa aaacatcacc ctcattccgg | 660 |
| gtctggggcca tggcgccctt gggggagggtgt atgaaggcca ggtgtccggaa atgcccacg | 720 |
| accccaagcccc cctgcaagtg gctgtgaaga cgctgcctga agtgtctct gaacaggacg | 780 |
| aactggattt cctcatggaa gcccgtatca tcagcaaatt caaccaccag aacattttc | 840 |
| gctgcattgg ggtgagccctg caatccctgc cccgggttcat cctgctggag ctcatggccg | 900 |
| ggggagaccc caagtccccc ctccgagaga cccgcctcg cccgagccag ccctccccc | 960 |
| tggccatgct ggacccctg cacgtggctc gggacattgc ctgtggctgt cagtatttgg | 1020 |
| aggaaaaacca cttcatccac cgagacattt ctgcggaaaa ctgcctttt acctgtccag | 1080 |
| gcccggaaag agtggccaaat attggagact tcggatggc ccgagacatc tacagggcga | 1140 |
| gctactatag aaaggggaggc tggccatgc tgccatgaa gtggatgccc ccagaggcct | 1200 |
| tcatggaaagg aatatttact tctaaaacag acacatggtc ctttggatgt ctgtatggg | 1260 |
| aaatcttttcc tcttggatat atgcataacc ccagaaaaag caaccaggaa gttctggagt | 1320 |
| ttgtcaccag tggaggccgg atggacccac ccaagaactg ccctggccct gtataccgga | 1380 |
| taatgactca gtgctggcaa catcagccctg aagacaggcc caactttgcc atcattttgg | 1440 |
| agaggattga atactgcacc caggacccgg atgtaatcaa caccgctttt ccgatagaat | 1500 |
| atggtccact tggaaagag gaagagaaag tgcctgtgag gcccaggac cctgagggggg | 1560 |
| ttccctctct cctggctct caacaggccaa aacggggagga ggagcgcagc ccagctgccc | 1620 |
| caccacccctt gccttaccacc tcctctggca aggctgcaaa gaaacccaca gctgcagagg | 1680 |

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU
tctctgttcg agtccctaga gggccggccg tggaggggg acacgtaat atggcattct 1740
ctcagtccaa ccctccttcg gagttgcaca aggttccacgg atccagaaa aagcccacca 1800
gcttgtggaa cccaacgtac ggctccttgt ttacagagaa acccaccaaa aagaataatc 1860
ctatagcaaa gaaggagcca cacgacaggg gtaacctggg gctggagggg agctgtactg 1920
tcccaccta cggtcaact gggagacttc cgggggcctc actgctccta gagccctt 1980
cgctgactgc caatatgaag gaggtaccc tgttcaggct acgtcacttc ctttgtggaa 2040
atgtcaatta cggctaccag caacagggtc tgcccttaga agccgctact gcccctggag 2100
ctggtcatta cgaggatacc attctgaaaa gcaagaatag catgaaccag cttggccct 2160
gagctcggtc gcacactcac ttctcttcct tggatccct aagaccgtgg aggagagaga 2220
ggcaatggct cttcacaaa ccagagacca aatgtcacgt tttgtttgt gccaacctat 2280
tttgaagtac caccaaaaaa gctgtatccc gaaaatgctt tagaaagggtt ttgagcatgg 2340
gttcatccta ttcttcgaa agaagaaaaat atcataaaaaa tgagtgataa atacaaggcc 2400
cagatgtggt tgcataaggt ttttatgcat gttttgtta tacttcctta tgcttccttt 2460
aaattgtgtg tgctctgctt caatgttagtc agaatttagct gcttctatgt ttcatagttg 2520
gggtcataga tgtttccttg cttgttgat gtggacatga gccatttgag gggagagggg 2580
acgaaaataa aggagttatt tgtaatgact aaaa 2614

<210> 30

<211> 701

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Asn | Gly | Gln | Leu | Asp | Leu | Ser | Gly | Lys | Leu | Ile | Ile | Lys | Ala | Gln |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | | 15 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Gly | Glu | Asp | Ile | Arg | Arg | Ile | Pro | Ile | His | Asn | Glu | Asp | Ile | Thr |
| | | 20 | | | | | 25 | | | | 30 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Asp | Glu | Leu | Val | Leu | Met | Met | Gln | Arg | Val | Phe | Arg | Gly | Lys | Leu |
| | | 35 | | | | 40 | | | | 45 | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Ser | Asn | Asp | Glu | Val | Thr | Ile | Lys | Tyr | Lys | Asp | Glu | Asp | Gly | Asp |
| | | 50 | | | 55 | | | 60 | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Ile | Thr | Ile | Phe | Asp | Ser | Ser | Asp | Leu | Ser | Phe | Ala | Ile | Gln | Cys |
| | | 65 | | 70 | | | | 75 | | | | 80 | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Arg | Ile | Leu | Lys | Leu | Thr | Leu | Phe | Val | Asn | Gly | Gln | Pro | Arg | Pro |
| | | 85 | | | 90 | | | | | 95 | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Glu | Ser | Ser | Gln | Val | Lys | Tyr | Leu | Arg | Arg | Glu | Leu | Ile | Glu | Leu |
| | | | 100 | | | 105 | | | | | 110 | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Arg | Asn | Lys | Val | Asn | Arg | Leu | Leu | Asp | Ser | Leu | Glu | Pro | Pro | Gly | Glu |
| | | | | | | | | | Page | 76 | | | | | |

115 Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
 120
 125

Pro Gly Pro Ser Thr Asn Ile Pro Glu Asn Val Tyr Arg Arg Lys His
 130 135 140

Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu Gln Ser Pro Glu Tyr Lys
 145 150 155 160

Leu Ser Lys Leu Arg Thr Ser Thr Ile Met Thr Asp Tyr Asn Pro Asn
 165 170 175

Tyr Cys Phe Ala Gly Lys Thr Ser Ser Ile Ser Asp Leu Lys Glu Val
 180 185 190

Pro Arg Lys Asn Ile Thr Leu Ile Arg Gly Leu Gly His Gly Ala Phe
 195 200 205

Gly Glu Val Tyr Glu Gly Gln Val Ser Gly Met Pro Asn Asp Pro Ser
 210 215 220

Pro Leu Gln Val Ala Val Lys Thr Leu Pro Glu Val Cys Ser Glu Gln
 225 230 235 240

Asp Glu Leu Asp Phe Leu Met Glu Ala Leu Ile Ile Ser Lys Phe Asn
 245 250 255

His Gln Asn Ile Val Arg Cys Ile Gly Val Ser Leu Gln Ser Leu Pro
 260 265 270

Arg Phe Ile Leu Leu Glu Leu Met Ala Gly Gly Asp Leu Lys Ser Phe
 275 280 285

Leu Arg Glu Thr Arg Pro Arg Pro Ser Gln Pro Ser Ser Leu Ala Met
 290 295 300

Leu Asp Leu Leu His Val Ala Arg Asp Ile Ala Cys Gly Cys Gln Tyr
 305 310 315 320

Leu Glu Glu Asn His Phe Ile His Arg Asp Ile Ala Ala Arg Asn Cys
 325 330 335

Leu Leu Thr Cys Pro Gly Pro Gly Arg Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe
 340 345 350

Gly Met Ala Arg Asp Ile Tyr Arg Ala Ser Tyr Tyr Arg Lys Gly Gly
 355 360 365

Cys Ala Met Leu Pro Val Lys Trp Met Pro Pro Glu Ala Phe Met Glu
 370 375 380

Gly Ile Phe Thr Ser Lys Thr Asp Thr Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu

Перечень_последовательностей_к_заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | |
|--|-----|-----|-----|-----|
| 385 | 390 | 395 | 400 | |
| Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Tyr Met Pro Tyr Pro Ser Lys Ser Asn | | | | |
| | 405 | 410 | 415 | |
| Gln Glu Val Leu Glu Phe Val Thr Ser Gly Gly Arg Met Asp Pro Pro | | | | |
| | 420 | 425 | 430 | |
| Lys Asn Cys Pro Gly Pro Val Tyr Arg Ile Met Thr Gln Cys Trp Gln | | | | |
| | 435 | 440 | 445 | |
| His Gln Pro Glu Asp Arg Pro Asn Phe Ala Ile Ile Leu Glu Arg Ile | | | | |
| | 450 | 455 | 460 | |
| Glu Tyr Cys Thr Gln Asp Pro Asp Val Ile Asn Thr Ala Leu Pro Ile | | | | |
| | 465 | 470 | 475 | 480 |
| Glu Tyr Gly Pro Leu Val Glu Glu Glu Lys Val Pro Val Arg Pro | | | | |
| | 485 | 490 | 495 | |
| Lys Asp Pro Glu Gly Val Pro Pro Leu Leu Val Ser Gln Gln Ala Lys | | | | |
| | 500 | 505 | 510 | |
| Arg Glu Glu Glu Arg Ser Pro Ala Ala Pro Pro Pro Leu Pro Thr Thr | | | | |
| | 515 | 520 | 525 | |
| Ser Ser Gly Lys Ala Ala Lys Lys Pro Thr Ala Ala Glu Val Ser Val | | | | |
| | 530 | 535 | 540 | |
| Arg Val Pro Arg Gly Pro Ala Val Glu Gly Gly His Val Asn Met Ala | | | | |
| | 545 | 550 | 555 | 560 |
| Phe Ser Gln Ser Asn Pro Pro Ser Glu Leu His Lys Val His Gly Ser | | | | |
| | 565 | 570 | 575 | |
| Arg Asn Lys Pro Thr Ser Leu Trp Asn Pro Thr Tyr Gly Ser Trp Phe | | | | |
| | 580 | 585 | 590 | |
| Thr Glu Lys Pro Thr Lys Lys Asn Asn Pro Ile Ala Lys Lys Glu Pro | | | | |
| | 595 | 600 | 605 | |
| His Asp Arg Gly Asn Leu Gly Leu Glu Gly Ser Cys Thr Val Pro Pro | | | | |
| | 610 | 615 | 620 | |
| Asn Val Ala Thr Gly Arg Leu Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Glu Pro | | | | |
| | 625 | 630 | 635 | 640 |
| Ser Ser Leu Thr Ala Asn Met Lys Glu Val Pro Leu Phe Arg Leu Arg | | | | |
| | 645 | 650 | 655 | |
| His Phe Pro Cys Gly Asn Val Asn Tyr Gly Tyr Gln Gln Gln Gly Leu | | | | |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
 660 665 670

Pro Leu Glu Ala Ala Thr Ala Pro Gly Ala Gly His Tyr Glu Asp Thr
 675 680 685

Ile Leu Lys Ser Lys Asn Ser Met Asn Gln Pro Gly Pro
 690 695 700

<210> 31
 <211> 1607
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

| | | |
|---|------|--|
| <400> 31 | | |
| aacctccgtc cctttgccgc caccatgccc aaaacgatca gtgtgcgtgt gaccaccatg | 60 | |
| gatgcagagc tggagtttgc catccagccc aacaccacgg ggaaggcagct atttgaccag | 120 | |
| gtggtaaaaa ctattggctt gagggaaagt tggttctttg gtctgcagta ccaggacact | 180 | |
| aaaggttctt ccacacctggct gaaactcaat aagaaggta ctgcccagga tgtgcggaaag | 240 | |
| gaaagcccccc tgctcttaa gttccgtgcc aagttctacc ctgaggatgt gtccgaggaa | 300 | |
| ttgattcagg acatcactca gcgcctgttc tttctgcagtg taaaagaggg cattctcaat | 360 | |
| gatgatattt actgcccggcc tgagaccgct gtgctgctgg cctcgtatgc tgtccagtct | 420 | |
| aagtatggcg acttcaataa ggaagtgcatt aagtctggct acctggccgg agacaagttt | 480 | |
| ctcccgccaga gagtccttggaa acagcacaaa ctcaacaagg accagtggaa ggagcggatc | 540 | |
| caggtgtggc atgaggaaca ccgtggcatg ctcaggaggatgtgtgtcctt ggaatatctg | 600 | |
| aagattgctc aagatcttggaa gatgtatggt gtgaactact tcagcatcaa gaacaagaaa | 660 | |
| ggctcagagc tgtggctggg ggtggatgcc ctgggtctca acatctatga gcagaatgac | 720 | |
| agactaactc ccaagatagg cttccctgg agtggaaatca ggaacatctc tttcaatgtat | 780 | |
| aagaaatttt tcatcaagcc cattgacaaa aaagccccgg acttcgtctt ctatgctccc | 840 | |
| cggctgcggaa ttaacaagcg gatcttggcc ttgtgcattgg ggaaccatga actatacatg | 900 | |
| cgccgtcgca agcctgatac cattgaggtg cagcagatga aggacacaggc cccggaggag | 960 | |
| aagcaccaga agcagatggaa gcgtgttatg ctggaaaatg agaagaagaa gcgtgaaatg | 1020 | |
| gcagagaagg agaaagagaa gattgaacgg gagaaggagg agctgtatggaa gaggctgaag | 1080 | |
| cagatcgagg aacagactaa gaaggctcag caagaacttgg aagaacagac ccgttagggct | 1140 | |
| ctggaaacttgc agcaggaaacg gaagcgtgcc cagagcggagg ctgaaaagct ggccaaggag | 1200 | |
| cgtcaagaag ctgaagaggcc caaggaggcc ttgtgcagg cttccggaa ccagaaaaag | 1260 | |
| actcaggaac agctggcctt ggaaatggca gagctgacag ctcgaatctc ccagctggag | 1320 | |
| atggcccgac agaagaagga gagtgaggtt gtggagtgcc agcagaagca ggagctgcaa | 1380 | |
| gccatgcaga tggagctgca gagccctgag tacaagctga gcaagctccg cacctcgacc | 1440 | |
| atcatgaccg actacaaccc caactactgc tttgtggca agaccccttc catcagtgac | 1500 | |
| ctgaaggagg tgccgcggaa aaacatcacc ctcattcggg gtctggcca tggcgccccc | 1560 | |

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

ggggagggtgt atgaaggcca ggtgtccgga atgccaacg acccaag 1607

<210> 32
<211> 527
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 32
Met Pro Lys Thr Ile Ser Val Arg Val Thr Thr Met Asp Ala Glu Leu
1 5 10

Glu Phe Ala Ile Gln Pro Asn Thr Thr Gly Lys Gln Leu Phe Asp Gln
20 25 30

Val Val Lys Thr Ile Gly Leu Arg Glu Val Trp Phe Phe Gly Leu Gln
35 40 45

Tyr Gln Asp Thr Lys Gly Phe Ser Thr Trp Leu Lys Leu Asn Lys Lys
50 55 60

Val Thr Ala Gln Asp Val Arg Lys Glu Ser Pro Leu Leu Phe Lys Phe
65 70 75 80

Arg Ala Lys Phe Tyr Pro Glu Asp Val Ser Glu Glu Leu Ile Gln Asp
85 90 95

Ile Thr Gln Arg Leu Phe Phe Leu Gln Val Lys Glu Gly Ile Leu Asn
100 105 110

Asp Asp Ile Tyr Cys Pro Pro Glu Thr Ala Val Leu Leu Ala Ser Tyr
115 120 125

Ala Val Gln Ser Lys Tyr Gly Asp Phe Asn Lys Glu Val His Lys Ser
130 135 140

Gly Tyr Leu Ala Gly Asp Lys Leu Leu Pro Gln Arg Val Leu Glu Gln
145 150 155 160

His Lys Leu Asn Lys Asp Gln Trp Glu Glu Arg Ile Gln Val Trp His
165 170 175

Glu Glu His Arg Gly Met Leu Arg Glu Asp Ala Val Leu Glu Tyr Leu
180 185 190

Lys Ile Ala Gln Asp Leu Glu Met Tyr Gly Val Asn Tyr Phe Ser Ile
195 200 205

Lys Asn Lys Lys Gly Ser Glu Leu Trp Leu Gly Val Asp Ala Leu Gly
210 215 220

Leu Asn Ile Tyr Glu Gln Asn Asp Arg Leu Thr Pro Lys Ile Gly Phe
225 230 235 240

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

Pro Trp Ser Glu Ile Arg Asn Ile Ser Phe Asn Asp Lys Lys Phe Val
 245 250 255

Ile Lys Pro Ile Asp Lys Lys Ala Pro Asp Phe Val Phe Tyr Ala Pro
 260 265 270

Arg Leu Arg Ile Asn Lys Arg Ile Leu Ala Leu Cys Met Gly Asn His
 275 280 285

Glu Leu Tyr Met Arg Arg Lys Pro Asp Thr Ile Glu Val Gln Gln
 290 295 300

Met Lys Ala Gln Ala Arg Glu Glu Lys His Gln Lys Gln Met Glu Arg
 305 310 315 320

Ala Met Leu Glu Asn Glu Lys Lys Arg Glu Met Ala Glu Lys Glu
 325 330 335

Lys Glu Lys Ile Glu Arg Glu Lys Glu Glu Leu Met Glu Arg Leu Lys
 340 345 350

Gln Ile Glu Glu Gln Thr Lys Ala Gln Gln Glu Leu Glu Glu Gln
 355 360 365

Thr Arg Arg Ala Leu Glu Leu Glu Gln Glu Arg Lys Arg Ala Gln Ser
 370 375 380

Glu Ala Glu Lys Leu Ala Lys Glu Arg Gln Glu Ala Glu Glu Ala Lys
 385 390 395 400

Glu Ala Leu Leu Gln Ala Ser Arg Asp Gln Lys Lys Thr Gln Glu Gln
 405 410 415

Leu Ala Leu Glu Met Ala Glu Leu Thr Ala Arg Ile Ser Gln Leu Glu
 420 425 430

Met Ala Arg Gln Lys Lys Glu Ser Glu Ala Val Glu Trp Gln Gln Lys
 435 440 445

Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu Gln Ser Pro Glu Tyr Lys
 450 455 460

Leu Ser Lys Leu Arg Thr Ser Thr Ile Met Thr Asp Tyr Asn Pro Asn
 465 470 475 480

Tyr Cys Phe Ala Gly Lys Thr Ser Ser Ile Ser Asp Leu Lys Glu Val
 485 490 495

Pro Arg Lys Asn Ile Thr Leu Ile Arg Gly Leu Gly His Gly Ala Phe
 500 505 510

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----|-----|----|---|--|-----------|-----|-----------|----|---|--|----------|-----|--|----|--|-----|---|-----|---|-----|--|-----|--|-----|--|-----|---|-----|----------|-----|-----------|--|---|--|--------------------|-----|----------|--|---|--|-----|-----|-----|----|---|--|----|----|----|--|---|--|----|----|----|--|---|--|----|----|----|--|---|--|----|----|----|----|---|--|----|----|----|--|---|--|-----|-----|-----|--|---|--|-----|-----|-----|--|---|--|
| Gly Glu Val Tyr Glu Gly Gln Val Ser Gly Met Pro Asn Asp Pro | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 515 | 520 | 525 | | <210> 33 | | <211> 426 | | <212> ДНК | | <213> Homo sapiens | | <400> 33 | | cgagaagttg agggagaaag gcgggccccg gaacaggctg aggctgaggt ggcctcccttg | 60 | aaccgttagga tccagctggc tgaagaagag ctggaccgtg ctcaggagcg tgcggaggtg | 120 | tctgaactaa aatgtggtga cctgaaagaa gaactcaaga atgttactaa caatctgaaa | 180 | tctctggagg ctgcattctga aaagtattct gaaaaggagg acaaataatga agaagaaatt | 240 | aaacttctgt ctgacaaaact gaaagaggct gagacccgtg ctgaatttgc agagagaacg | 300 | gttgcacaaac tggaaaagac aattgtatgac ctggaaagtgt acctccggaa gcaccaagag | 360 | ctgcaagcca tgcagatgga gctgcagagc cctgagttaca agctgagcaa gctccgcacc | 420 | ctcgac | 426 | <210> 34 | | <211> 142 | | <212> PRT | | <213> Homo sapiens | | <400> 34 | | Arg Glu Val Glu Gly Glu Arg Arg Ala Arg Glu Gln Ala Glu Ala Glu | | 1 | 5 | 10 | 15 | Val Ala Ser Leu Asn Arg Arg Ile Gln Leu Val Glu Glu Glu Leu Asp | | 20 | 25 | 30 | | Arg Ala Gln Glu Arg Ala Glu Val Ser Glu Leu Lys Cys Gly Asp Leu | | 35 | 40 | 45 | | Glu Glu Glu Leu Lys Asn Val Thr Asn Asn Leu Lys Ser Leu Glu Ala | | 50 | 55 | 60 | | Ala Ser Glu Lys Tyr Ser Glu Lys Glu Asp Lys Tyr Glu Glu Glu Ile | | 65 | 70 | 75 | 80 | Lys Leu Leu Ser Asp Lys Leu Lys Glu Ala Glu Thr Arg Ala Glu Phe | | 85 | 90 | 95 | | Ala Glu Arg Thr Val Ala Lys Leu Glu Lys Thr Ile Asp Asp Leu Glu | | 100 | 105 | 110 | | Val Tyr Leu Arg Lys His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu | | 115 | 120 | 125 | | Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Leu Asp | |
| 525 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <210> 33 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <211> 426 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <212> ДНК | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <213> Homo sapiens | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <400> 33 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| cgagaagttg agggagaaag gcgggccccg gaacaggctg aggctgaggt ggcctcccttg | 60 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| aaccgttagga tccagctggc tgaagaagag ctggaccgtg ctcaggagcg tgcggaggtg | 120 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| tctgaactaa aatgtggtga cctgaaagaa gaactcaaga atgttactaa caatctgaaa | 180 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| tctctggagg ctgcattctga aaagtattct gaaaaggagg acaaataatga agaagaaatt | 240 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| aaacttctgt ctgacaaaact gaaagaggct gagacccgtg ctgaatttgc agagagaacg | 300 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| gttgcacaaac tggaaaagac aattgtatgac ctggaaagtgt acctccggaa gcaccaagag | 360 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ctgcaagcca tgcagatgga gctgcagagc cctgagttaca agctgagcaa gctccgcacc | 420 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ctcgac | 426 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <210> 34 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <211> 142 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <212> PRT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <213> Homo sapiens | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <400> 34 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Arg Glu Val Glu Gly Glu Arg Arg Ala Arg Glu Gln Ala Glu Ala Glu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 5 | 10 | 15 | Val Ala Ser Leu Asn Arg Arg Ile Gln Leu Val Glu Glu Glu Leu Asp | | 20 | 25 | 30 | | Arg Ala Gln Glu Arg Ala Glu Val Ser Glu Leu Lys Cys Gly Asp Leu | | 35 | 40 | 45 | | Glu Glu Glu Leu Lys Asn Val Thr Asn Asn Leu Lys Ser Leu Glu Ala | | 50 | 55 | 60 | | Ala Ser Glu Lys Tyr Ser Glu Lys Glu Asp Lys Tyr Glu Glu Glu Ile | | 65 | 70 | 75 | 80 | Lys Leu Leu Ser Asp Lys Leu Lys Glu Ala Glu Thr Arg Ala Glu Phe | | 85 | 90 | 95 | | Ala Glu Arg Thr Val Ala Lys Leu Glu Lys Thr Ile Asp Asp Leu Glu | | 100 | 105 | 110 | | Val Tyr Leu Arg Lys His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu | | 115 | 120 | 125 | | Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Leu Asp | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | 15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Val Ala Ser Leu Asn Arg Arg Ile Gln Leu Val Glu Glu Glu Leu Asp | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 | 25 | 30 | | Arg Ala Gln Glu Arg Ala Glu Val Ser Glu Leu Lys Cys Gly Asp Leu | | 35 | 40 | 45 | | Glu Glu Glu Leu Lys Asn Val Thr Asn Asn Leu Lys Ser Leu Glu Ala | | 50 | 55 | 60 | | Ala Ser Glu Lys Tyr Ser Glu Lys Glu Asp Lys Tyr Glu Glu Glu Ile | | 65 | 70 | 75 | 80 | Lys Leu Leu Ser Asp Lys Leu Lys Glu Ala Glu Thr Arg Ala Glu Phe | | 85 | 90 | 95 | | Ala Glu Arg Thr Val Ala Lys Leu Glu Lys Thr Ile Asp Asp Leu Glu | | 100 | 105 | 110 | | Val Tyr Leu Arg Lys His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu | | 115 | 120 | 125 | | Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Leu Asp | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Arg Ala Gln Glu Arg Ala Glu Val Ser Glu Leu Lys Cys Gly Asp Leu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 35 | 40 | 45 | | Glu Glu Glu Leu Lys Asn Val Thr Asn Asn Leu Lys Ser Leu Glu Ala | | 50 | 55 | 60 | | Ala Ser Glu Lys Tyr Ser Glu Lys Glu Asp Lys Tyr Glu Glu Glu Ile | | 65 | 70 | 75 | 80 | Lys Leu Leu Ser Asp Lys Leu Lys Glu Ala Glu Thr Arg Ala Glu Phe | | 85 | 90 | 95 | | Ala Glu Arg Thr Val Ala Lys Leu Glu Lys Thr Ile Asp Asp Leu Glu | | 100 | 105 | 110 | | Val Tyr Leu Arg Lys His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu | | 115 | 120 | 125 | | Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Leu Asp | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 45 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Glu Glu Glu Leu Lys Asn Val Thr Asn Asn Leu Lys Ser Leu Glu Ala | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 50 | 55 | 60 | | Ala Ser Glu Lys Tyr Ser Glu Lys Glu Asp Lys Tyr Glu Glu Glu Ile | | 65 | 70 | 75 | 80 | Lys Leu Leu Ser Asp Lys Leu Lys Glu Ala Glu Thr Arg Ala Glu Phe | | 85 | 90 | 95 | | Ala Glu Arg Thr Val Ala Lys Leu Glu Lys Thr Ile Asp Asp Leu Glu | | 100 | 105 | 110 | | Val Tyr Leu Arg Lys His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu | | 115 | 120 | 125 | | Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Leu Asp | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 60 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ala Ser Glu Lys Tyr Ser Glu Lys Glu Asp Lys Tyr Glu Glu Glu Ile | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 | Lys Leu Leu Ser Asp Lys Leu Lys Glu Ala Glu Thr Arg Ala Glu Phe | | 85 | 90 | 95 | | Ala Glu Arg Thr Val Ala Lys Leu Glu Lys Thr Ile Asp Asp Leu Glu | | 100 | 105 | 110 | | Val Tyr Leu Arg Lys His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu | | 115 | 120 | 125 | | Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Leu Asp | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 75 | 80 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lys Leu Leu Ser Asp Lys Leu Lys Glu Ala Glu Thr Arg Ala Glu Phe | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 85 | 90 | 95 | | Ala Glu Arg Thr Val Ala Lys Leu Glu Lys Thr Ile Asp Asp Leu Glu | | 100 | 105 | 110 | | Val Tyr Leu Arg Lys His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu | | 115 | 120 | 125 | | Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Leu Asp | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 95 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ala Glu Arg Thr Val Ala Lys Leu Glu Lys Thr Ile Asp Asp Leu Glu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 100 | 105 | 110 | | Val Tyr Leu Arg Lys His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu | | 115 | 120 | 125 | | Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Leu Asp | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 110 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Val Tyr Leu Arg Lys His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 115 | 120 | 125 | | Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Leu Asp | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 125 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Leu Asp | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

130 Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU
135 140

<210> 35
 <211> 308
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 35
 ctggcagagt cccgttgcg agagatggat gaggcagatta gactgatgga ccagaacctg
 aagtgtctga gtgctgctga agaaaagtac tctcaaaaag aagataaaata tgaggaagaa
 atcaagattc ttactgataa actcaaggag gcagagaccc gtgctgaatt tgcagagaga
 acggttgcaa aactggaaaa gacaattgtat gaccttggaaat tgtaccgccc gaagcaccag
 gagctgcaag ccatgcagat ggagctgcag agcccttgagt acaagctgag caagctccgc
 accttcgac

<210> 36
 <211> 103
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 36
 Leu Ala Glu Ser Arg Cys Arg Glu Met Asp Glu Gln Ile Arg Leu Met
 1 5 10 15

Asp Gln Asn Leu Lys Cys Leu Ser Ala Ala Glu Glu Lys Tyr Ser Gln
 20 25 30

Lys Glu Asp Lys Tyr Glu Glu Glu Ile Lys Ile Leu Thr Asp Lys Leu
 35 40 45

Lys Glu Ala Glu Thr Arg Ala Glu Phe Ala Glu Arg Thr Val Ala Lys
 50 55 60

Leu Glu Lys Thr Ile Asp Asp Leu Glu Val Tyr Arg Arg Lys His Gln
 65 70 75 80

Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu
 85 90 95

Ser Lys Leu Arg Thr Ser Thr
 100

<210> 37
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический праймер

<400> 37
 tacaacccca actactgctt tgct

Перечень_последовательностей_к заявке_2012133318_506-471RU

| | |
|--|----|
| <210> 38 | |
| <211> 24 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Искусственная последовательность | |
| <220> | |
| <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический праймер | |
| <400> 38 | |
| aggcactttc tcttcctt ccac | 24 |
| <210> 39 | |
| <211> 24 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Искусственная последовательность | |
| <220> | |
| <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический праймер | |
| <400> 39 | |
| ccacacgtgg gaaaggacct aaag | 24 |
| <210> 40 | |
| <211> 24 | |
| <212> ДНК | |
| <213> Искусственная последовательность | |
| <220> | |
| <223> Описание искусственной последовательности: Синтетический праймер | |
| <400> 40 | |
| cctccaaata ctgacagcca cagg | 24 |