

### **Область, к которой относится изобретение**

Настоящая заявка относится к мутациям рецептора эпидермального фактора роста ("EGFr"), к полинуклеотидам, кодирующими мутантные EGFr полипептиды, к векторам, содержащим эти полипептиды, клеткам, экспрессирующим эти полипептиды, и антителам, которые связываются с этими полипептидами. Настоящая заявка относится также к мутациям фосфатидилинозит-3-киназы ("PI3K"), к полинуклеотидам, кодирующими мутантные PI3K полипептиды, к векторам, содержащим эти полинуклеотиды, и к антителам, которые связываются с этими полипептидами. Настоящая заявка также относится к мутациям B-Raf, к полинуклеотидам, кодирующими мутантные B-Raf полипептиды, к векторам, содержащим эти полипептиды, клеткам, экспрессирующим эти полипептиды, и антителам, которые связываются с этими полипептидами. Настоящая заявка относится также к способам диагностики рака; способам лечения рака с применением соединений, реакционноспособных (реактивных) в отношении мутантных EGFr полипептидов, мутантных PI3K полипептидов, мутантных B-Raf полипептидов; и к способам и наборам для прогнозирования применимости анти-EGFr специфических связывающих агентов, анти-PI3K специфических связывающих агентов, анти-B-Raf специфических связывающих агентов при лечении опухолей.

### **Предпосылки создания изобретения**

Некоторые применения моноклональных антител в терапии рака основаны на способности антитела специфически доставлять к раковым тканям цитотоксические эффекторные функции, такие как повышающие иммунитет изотипы, токсины или лекарства. Альтернативным методом является применение антител для того, чтобы непосредственно влиять на жизнеспособность опухолевых клеток, лишать их необходимых внеклеточных сигналов пролиферации, таких как сигналы, опосредуемые факторами роста через их клеточные рецепторы. Одной из привлекательных мишеней при таком подходе является рецептор эпидермального фактора роста (EGFr), который связывает EGF и трансформирующий фактор роста  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ) (см., например, Ullrich et al., Cell 61: 203-212, 1990; Baselga et al., Pharmacol. Ther. 64: 127-154, 1994; Mendelson et al., in Biologic Therapy of Cancer 607-623, Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1995; Fan et al., Curr. Opin. Oncol. 10: 67-73, 1998). Связывая EGF или TGF $\alpha$  с EGFr, трансмембранный гликопротеин клеточной поверхности 170 кДа включает каскад клеточных биохимических событий, в том числе аутофосфорилирование и интернализацию EGFr, которая достигает высшей точки при клеточной пролиферации (см., например, Ullrich et al., Cell 61: 203-212, 1990).

Некоторые наблюдения позволяют связать EGFr непосредственно с содействием развитию и прогрессированию человеческих солидных опухолей. Показано, что EGF-г сверхэкспрессируется на многих типах солидных опухолей (см., например, Mendelsohn Cancer Cells 7: 359 (1989), Mendelsohn Cancer Biology 1: 339-344 (1990), Modjtahedi and Dean Int'l J. Oncology 4: 277- 296 (1994)). Например, сверхэкспрессия EGF-г наблюдалась при некоторых злокачественных опухолях лёгкого, молочной железы, толстой кишки, желудка, мозга, мочевого пузыря, головы и шеи, яичника и простаты (см., например, Modjtahedi and Dean Int'l J. Oncology 4: 277-296 (1994)). Сообщалось, что повышение уровней рецептора ассоциируется с плохим клиническим прогнозом (см., например, Baselga et al. Pharmacol. Ther. 64: 127-154, 1994; Mendelsohn et al., Biologic Therapy of Cancer pp. 607-623, Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1995; Modjtahedi et al., Int'l. J. of Oncology 4: 277-296, 1994; Gullick, Br. Medical Bulletin, 47: 87-98, 1991; Salomon et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol. 19: 183-232, 1995). Показано, что как эпидермальный фактор роста (EGF), так и трансформирующий фактор роста-альфа (TGF- $\alpha$ ) связываются с EGF-г и управляют клеточной пролиферацией и ростом опухоли. Во многих случаях повышенная экспрессия поверхностного EGFr сопровождается продуцированием опухолевыми клетками TGF $\alpha$  или EGF, что наводит на мысль о вовлечении аутокринной регуляции роста (см., например, Baselga et al. Pharmacol. Ther. 64: 127- 154, 1994; Mendelsohn et al., Biologic Therapy of Cancer pp. 607-623, Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1995; Modjtahedi et al., Int'l. J. of Oncology 4: 277-296, 1994; Salomon et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol. 19: 183-232, 1995).

Поэтому некоторые группы (исследователей) предположили, что антитела против EGF, TGF- $\alpha$  и EGF-г могут применяться в терапии опухолей, экспрессирующих или сверхэкспрессирующих EGFr (см., например, Mendelsohn Cancer Cells 7: 359 (1989); Mendelsohn Cancer Biology 1: 339- 344 (1990); Modjtahedi and Dean Int'l J. Oncology 4: 277-296 (1994); Tosi et al. Int'l J. Cancer 62: 643-650 (1995)). Действительно, было показано, что, очевидно, антитела против EGF-г, блокирующие связывание EGF и TGF- $\alpha$  с рецептором, ингибируют пролиферацию опухолевых клеток. Однако в то же время антитела против EGFr, по-видимому, не ингибируют независимый от EGF и TGF- $\alpha$  рост клеток (Modjtahedi and Dean Int'l J. Oncology 4: 277-296 (1994)).

Моноклональные антитела, специфические к человеческому EGFr, способные нейтрализовать связывание EGF и TGF $\alpha$  с опухолевыми клетками и ингибировать опосредованную лигандами пролиферацию клеток *in vitro*, получают из мышей и крыс (см., например, Baselga et al., Pharmacol. Ther. 64: 127-154, 1994; Mendelsohn et al., в Biologic Therapy of Cancer 607-623, Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1995; Fan et al., Curr. Opin. Oncol. 10: 67-73, 1998; Modjtahedi et al., Int'l. J. Oncology 4: 277-296, 1994). Некоторые из этих антител, такие как такие как мышиные 108, 225 (см., например, Aboud-Pirak et al., J. Natl. Cancer Inst. 80: 1605-1611, 1988) и 528 (см., например, Baselga et al., Pharmacol. Ther. 64: 127-154, 1994; Mendelsohn et al., в Biologic Therapy of Cancer 607- 623, Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1995) или крысиные

ICR16, ICR62 и ICR64 (см., например, Modjtahedi et al., Intl. J. Oncology 4: 277-296, 1994; Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 67: 247-253, 1993; Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 67: 254-261, 1993) моноклональные антитела, оценивали исключительно по их способности влиять на рост опухоли у мышиных моделей ксенотрансплантата. Большинство моноклональных антител против EGFr эффективно предупреждали образование опухоли у бестимусных мышей при введении вместе с человеческими опухолевыми клетками (Baselga et al. Pharmacol. Ther. 64: 127-154, 1994; Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 67: 254-261, 1993). После инъекции мышам, несущим установленные человеческие опухолевые ксенотрансплантаты, мышиные моноклональные антитела 225 и 528 вызывали частичный рецидив опухоли, и для ликвидации опухолей требовалось совместное введение химиотерапевтических агентов, таких как доксорубицин или цисплатин (Baselga et al. Pharmacol. Ther. 64: 127-154, 1994; Mendelsohn et al., в Biologic Therapy of Cancer 607-623, Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1995; Fan et al., Cancer Res. 53: 4637-4642, 1993; Baselga et al., J. Natl. Cancer Inst. 85: 1327-1333, 1993). Химерный вариант моноклонального антитела 225 (C225), в котором вариабельные области мышного антитела связаны с человеческими константными областями, проявляет повышенную *in vivo* противоопухолевую активность, но только в высоких дозах (см., например, Goldstein et al., Clinical Cancer Res. 1: 1311-1318, 1995; Prewett et al., J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol. 19: 419-427, 1996). Крысиные антитела ICR16, ICR62 и ICR64 вызывали регрессию установленных опухолей, а не их полное уничтожение (Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 67: 254-261, 1993). Эти результаты доказали, что EGFr является перспективной мишенью терапии с применением антител против экспрессирующих EGFr солидных опухолей, и привели к клиническим испытаниям на людях моноклонального антитела C225 для различных видах солидного рака (см., например, Baselga et al. Pharmacol. Ther. 64: 127-154, 1994; Mendelsohn et al., Biologic Therapy of Cancer pp. 607-623, Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1995; Modjtahedi et al., Intl. J. of Oncology 4: 277-296, 1994).

Некоторые достижения в биологических областях сделали возможным получить полностью человеческое антитело против EGFr. Используя мышей, трансгенных вследствие генов человеческого иммуноглобулина (Xenomouse™ technology, Abgenix, Inc.), создают человеческие антитела, специфические к человеческому EGFr (см., например, Mendez, Nature Genetics, 15: 146-156, 1997; Jakobovits, Advanced Drug Delivery Reviews, 31(1-2): 33- 42, 1998; Jakobovits, Expert Opinion on Investigational Drugs, 7(4): 607-614, 1998; Yang et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol. 38(1): 17-23, 2001; Международные патентные заявки WO 98/24893; WO 98/50433). Показано, что одно такое антитело, моноклональное человеческое IgG2 антитело с аффинностью  $5 \times 10^{-11}$  М к человеческому EGFr, блокирует связывание EGF с EGFr, блокирует передачу сигнала от рецептора и ингибирует активацию и пролиферацию *in vitro* опухолевых клеток (см., например, Международная патентная заявка WO 98/50433; патент США № 6235883). Исследования на бестимусных мышах показали, что панитумумаб также обладает *in vivo* активностью, не только предупреждая образование ксенотрансплантатов эпидерmoidной карциномы человека линии A431 у бестимусных мышей, но также уничтожая уже установленные опухолевые ксенотрансплантаты линии A431 (см., например, Yang et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol. 38(1): 17-23, 2001; Yang et al., Cancer Res. 59(6): 1236-43, 1999). Рассматривалось применение панитумумаба для лечения, наряду с другими, рака почки, колоректальной adenокарциномы, рака простаты и немелкоклеточного плоскоклеточного рака лёгкого (см., например, опубликованную патентную заявку США 2004/0033543), а в настоящее время проводятся клинические испытания этого антитела.

В некоторых типах клеток связывание факторов роста, таких как EGFr, предупреждает апоптоз за счёт стимуляции фосфатидилинозит-3-киназы ("PI3K") и B-Raf. Активация PI3K включает молекулярный каскад, что приводит к даунрегуляции (отрицательной модуляции) центральных метаболических путей, контролирующих запрограммированную гибель клеток (Yao, R., Science 267: 2003-2006, 1995). Члены семейства Raf были также идентифицированы как регуляторы запрограммированной гибели клеток у млекопитающих (Hunter, Cell 80: 225-236, 1995). При нокаутировании по Raf у мышей, у которых отсутствует B-Raf, наблюдается нарушение жизнеспособности клеток, тогда как у мышей, у которых отсутствуют Raf-1 или A-Raf, не наблюдается таких нарушений (см., например, Pritchard, Curr. Biol. 6: 614-617, 1996; Wojnowski, Nat. Genet. 16: 293-297, 1997), это показывает, что B-Raf может обладать специфическими функциями в регуляции гибели клеток. Как PI3K, так и B-Raf играют важную роль в нарушениях клеточной пролиферации, в частности в случае рака.

#### **Сущность изобретения**

В некоторых вариантах изобретения предусматривается выделенный полипептид, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах изобретения предусматривается выделенный полипептид, состоящий, по меньшей мере, из одной аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из

SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах изобретения предусматривается выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид, состоящий по меньшей мере из одной аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается выделенный полипептид, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 и SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах изобретения предусматривается выделенный полипептид, состоящий по меньшей мере из одной аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 и SEQ ID NO: 17.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 и SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах изобретения предусматривается выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид, состоящий по меньшей мере из одной аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 и SEQ ID NO: 17.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается выделенный полипептид, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах изобретения предусматривается выделенный полипептид, состоящий по меньшей мере из одной аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах изобретения предусматривается выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид, состоящий по меньшей мере из одной аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается вектор, содержащий по меньшей мере один выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах изобретения предусматривается клетка-хозяин, содержащая этот вектор. В некоторых вариантах изобретения предусматривается клетка, трансформированная по меньшей мере одним выделенным полинуклеотидом, кодирующим полипептид, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ получения полипептида. Способ включает культивирование клетки-хозяина, содержащей вектор, который заключает в себе по меньшей мере один выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид, в условиях, эффективных для продуцирования полипептида. Способ включает культивирование клетки, содержащей по меньшей мере один выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид, в условиях, эффективных для продуцирования полипептида. В некоторых вариантах изобретения способ дополнительно включает выделение полипептида. В некоторых вариантах изобретения предусматривается полипептид, полученный этим способом.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается слитый белок, содержащий выделенный полипептид, включающий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20, слитую с гетерологичным полипептидом.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается специфический связывающий агент, способный связываться с выделенным полипептидом, содержащим по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах изобретения специфический связывающий агент выбирают по меньшей мере из одной молекулы, выбранной из: антитела, антитела, в котором тяжёлая цепь и лёгкая цепь связаны линкером, одно- Fv антитела, иммунологически функционального фрагмента иммуноглобулина, Fab антитела, Fab' антитела, F(ab')<sub>2</sub> антитела, моноклонального антитела, поликлонального антитела, антидиотипического антитела, полностью человеческого антитела, гуманизированного антитела, химерного антител, CDR-привитого антитела и антитела, которое ингибирует связывание EGF с выделенным полипептидом, содержащим по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается получение антитела, способного связываться по меньшей мере с одним полипептидом, содержащим по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах изобретения способ включает введение животному по меньшей мере одного полипептида, содержащего по меньшей мере одну последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах изобретения способ дополнительно включает получение антитела, способного связывать по меньшей мере один полипептид, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13, из организма животного.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается трансгенное нечеловеческое животное, содержащее по меньшей мере один полинуклеотид, кодирующий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 и SEQ IO NO: 20.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается полинуклеотид, кодирующий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20, связанную с твёрдой подложкой (носителем). В некоторых вариантах изобретения предусматривается полипептид, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ IO NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20, связанную с твёрдой подложкой (носителем).

В некоторых вариантах изобретения предусматривается ряд полинуклеотидов, содержащий по меньшей мере один полинуклеотид, кодирующий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах изобретения предусматривается ряд полипептидов, включающий по меньшей мере один полипептид, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается нуклеотидный зонд, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного EGFr. В некоторых вариантах изобретения область содержит по меньшей мере одну EGFr мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A. В некоторых вариантах изобретения нуклеотидный зонд гибридизуется с комплементом полинуклеотида.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ диагностики заболевания или состояния, которое связано с одной или более EGFr мутаций в субъекте. В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ диагностики чувствительности к заболеванию или состоянию, которое связано с одной или более EGFr мутаций в субъекте. В некоторых вариантах изобретения способ включает определение наличия экспрессии или количественное определение экспрессии полипептида, содержащего по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13 в образце от субъекта. В некоторых вариантах изобретения способ дополнительно включает диагностику заболевания или состояния, которое связано с одной или более EGFr мутаций на основании определения наличия экспрессии или количественного определения экспрессии полипептида.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ определения наличия или отсутствия полинуклеотида, кодирующего мутантный EGFr полипептид в образце. В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ определения наличия или отсутствия мутантного EGFr полипептида в образце. В некоторых вариантах изобретения способ включает экспозицию образца с зондом, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного EGFr полипептида, причём эта область содержит по меньшей мере одну EGFr мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A. В некоторых вариантах изобретения способ дополнительно включает определение наличия или отсутствия полинуклеотида, кодирующего мутантный EGFr полипептид в образце. В некоторых вариантах изобретения способ включает определение наличия или отсутствия мутантного EGFr полипептида в образце для анализа, взятом у субъекта.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ диагностики у субъекта рака, связанного с EGFr. В некоторых вариантах изобретения способ включает определение наличия или отсутствия по меньшей мере одного мутантного EGFr полипептида, содержащего по меньшей мере одну мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A, в образце для анализа, взятом у субъекта. В некоторых вариантах изобретения способ включает определение наличия или отсутствия по меньшей мере одного мутантного EGFr полинуклеотида, кодирующего полипептид, содержащий по меньшей мере одну мутацию, выбранную из: L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A, в образце для анализа, взятом у субъекта. В некоторых вариантах изобретения присутствие по меньшей мере одного мутантного EGFr полипептида позволяет диагностировать у субъекта рак, связанный с EGFr. В некоторых вариантах изобретения присутствие по меньшей мере одного мутантного EGFr полинуклеотида позволяет диагностировать у субъекта рак, связанный с EGFr.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ определения вероятности развития рака, связанного с EGFr, у субъекта. В некоторых вариантах изобретения способ включает определение наличия или отсутствия по меньшей мере одного мутантного EGFr полипептида, содержащего по меньшей мере одну мутацию, выбранную из: L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A, в образце для анализа, взятом у субъекта. В некоторых вариантах изобретения способ включает определение наличия или отсутствия по меньшей мере одного мутантного EGFr полинуклеотида, кодирующего полипептид, содержащий по меньшей мере одну мутацию, выбранную из: L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A, в образце для анализа, взятом у субъекта. В некоторых вариантах изобретения присутствие, по меньшей мере, мутантного EGFr полипептида является показателем вероятности развития у субъекта рака, связанного с EGFr. В некоторых вариантах изобретения присутствие по меньшей мере одного мутантного EGFr полинуклеотида является показателем вероятности развития у субъекта рака, связанного с EGFr.

В некоторых вариантах изобретения рак, связанный с EGFr, является немелкоклеточным раком лёгкого.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ скрининга на модулятор активности, по меньшей мере, одного мутантного EGFr полипептида, содержащего, по меньшей мере, одну мутацию, выбранную из: L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A. В некоторых вариантах изобретения способ включает контактирование клетки с тестируемым соединением и определение, действительно ли тестируемое соединение модулирует активность мутантного EGFr полипептида. В некоторых вариантах изобретения предусматривается соединение, идентифицируемое этим способом. В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ лечения заболевания или состояния, связанного по меньшей мере с одной EGFr мутацией, выбранной из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A. В некоторых вариантах изобретения способ содержит введение соединения субъекту, нуждающемуся в лечении от заболевания или состояния, связанного по меньшей мере с одной EGFr мутацией.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ лечения субъекта от заболевания или состояния, связанного по меньшей мере с одной EGFr мутацией. В некоторых вариантах изобретения способ включает детектирование по меньшей мере одной EGFr мутации в полинуклеотиде субъекта, причём обнаружение по меньшей мере одной EGFr мутации показывает, что пациент обладает повышенной чувствительностью к развитию заболевания или состояния, связанного по меньшей мере с одной EGFr мутацией. В некоторых вариантах изобретения способ включает детектирование по меньшей мере одной EGFr мутации в полинуклеотиде субъекта, причём обнаружение по меньшей мере одной EGFr мутации показывает, что у пациента наблюдается заболевание или состояние, связанного по меньшей мере с одной EGFr мутацией. В некоторых вариантах изобретения способ дополнительно включает введение субъекту антитела, которое специфически связывает мутантный EGFr полипептид. В некоторых вариантах изобретения антитело является человеческим антителом. В некоторых вариантах изобретения антитело представляет собой панитумумаб или его антиген-связывающая область.

В некоторых вариантах изобретения EGFr мутацию выбирают из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A.

В некоторых вариантах изобретения заболевание или состояние, связанное по меньшей мере с одной EGFr мутацией является немелкоклеточным раком лёгкого.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ лечения заболевания или состояния, связанного по меньшей мере с одной EGFr мутацией. В некоторых вариантах изобретения этот способ включает введение полинуклеотида, антисмыслового по отношению к полинуклеотиду, кодирующему по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20,

субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ установления профиля мутантной популяции EGFr в специфической популяции индивидуумов. В некоторых вариантах изобретения этот способ включает определение наличия по меньшей мере одной EGFr мутации в генетическом профиле индивидуумов в популяции. В некоторых вариантах изобретения способ дополнительно включает установление соотношения между мутантным EGFr генетическим профилем и специфическими характеристиками индивидуума. В некоторых вариантах изобретения специфические характеристики индивидуума включают проявление заболевания или состояния, связанного с EGFr мутацией.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ прогнозирования эффективности лечения гефитинибом заболевания или состояния у субъекта. В некоторых вариантах изобретения способ включает определение присутствия или отсутствия EGFr мутации T790M в мутантном EGFr полипептиде субъекта. В некоторых вариантах изобретения присутствие EGFr мутации T790M в мутантных EGFr полипептидах указывает на резистентность к лечению гефитинибом.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ определения восприимчивости к лечению с помощью антитела против EGFr у субъекта, страдающего раковым заболеванием. В некоторых вариантах изобретения способ включает определение присутствия или отсутствия EGFr мутации T790M у субъекта. В некоторых вариантах изобретения антитело представляет собой панитумумаб или цетуксимаб.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается набор для обнаружения полинуклеотида, кодирующего мутантный EGFr полипептид у субъекта. В некоторых вариантах изобретения набор содержит зонд, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного EGFr полипептида, причём эта область содержит по меньшей мере одну EGFr мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A. В некоторых вариантах изобретения набор дополнительно содержит два или более праймера для амплификации. В некоторых вариантах изобретения набор дополнительно содержит детектирующий компонент. В некоторых вариантах изобретения набор дополнительно содержит компонент для выборки нуклеотидов.

#### **Краткое описание фигур**

На фиг. 1 представлена таблица, на которой показан мутационный анализ образцов опухолей немелкоклеточного рака лёгких ("NSCLC") двадцати пациентов, на основании исследования, описанного в примере 1. EGFr экзоны 18, 19, 20, 21 и 23, PI3K экзоны 9 и 20 и B-Raf экзон 15 из геномной ДНК каждой опухоли амплифицировали, секвенировали и сравнивали с последовательностью дикого типа EGFr, PI3K или B-Raf.

На фиг. 2 представлена таблица, на которой показан мутационный анализ образцов опухолей колоректальной adenокарциномы ("CRC") двадцати пациентов, на основании исследования, описанного в примере 1. EGFr экзоны 18, 19, 20, 21 и 23, PI3K экзоны 9 и 20 и B-Raf экзон 15 из геномной ДНК каждой опухоли амплифицировали, секвенировали и сравнивали с последовательностью дикого типа EGFr, PI3K или B-Raf.

На фиг. 3 представлена таблица, на которой показан мутационный анализ образцов опухолей NSCLC тридцати девятыми пациентов, на основании исследования, описанного в примере 2. EGFr экзоны 18, 19, 20, 21 и 23, и B-Raf экзоны 11 и 15 из геномной ДНК каждой опухоли амплифицировали, секвенировали и сравнивали с последовательностью дикого типа EGFr или B-Raf.

На фиг. 4 показан результат анализа методом радиоактивного гель-электрофореза ингибирующей активности гефитиниба и панитумумаба в отношении аутофосфорилирования дикого типа и T790M EGFr на основании исследования, описанного в примере 3.

На фиг. 5 показано выравнивание некоторых мутантных EGFr полинуклеотидных и полипептидных последовательностей и некоторых PI3K полинуклеотидных и полипептидных последовательностей с соответствующими последовательностями дикого типа.

На фиг. 6 показаны полинуклеотидные и полипептидные последовательности дикого типа и EGFr мутантных молекул.

На фиг. 7 показаны полинуклеотидные и полипептидные последовательности дикого типа и PI3K мутантных молекул.

На фиг. 8 показаны полинуклеотидные и полипептидные последовательности дикого типа и B-Raf мутантных молекул.

#### **Подробное описание изобретения**

##### **Определения**

Если не указано иначе, научные и технические термины, употребляемые применительно к настоящему изобретению, имеют значения, понятные всем специалистам в данной области техники. Кроме того, если не требуется по контексту, термины, относящиеся к единственному числу, включают множество, а термины, относящиеся к множественному числу, включают единственное число.

В основном номенклатура и методы, употребляемые применительно к клетке и клеточной культуре, молекулярной биологии и химии и гибридизации белков и олиго- или полинуклеотидов по данному опи-

санию являются обычной номенклатурой и обычными методами в данной области техники. Стандартные методы применяются для синтеза рекомбинантной ДНК, олигонуклеотидов и культивирования и трансформации тканевой культуры (например, электропорация, липофекция). Ферментативные реакции и методы очистки осуществляют по описаниям производителя, или так, как это принято в уровне техники, или по данному описанию. Вышеуказанные операции и процедуры обычно осуществляют общепринятыми методами, хорошо известными в уровне техники и описанными в различных общих и более специальных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании. См., например, Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)), учебник, который вводится в данное описание в качестве ссылки. Номенклатура и лабораторные процедуры и методы, используемые применительно к аналитической химии, синтетической органической химии и медицинской и фармацевтической химии по данному описанию, являются общеизвестной и обычной номенклатурой и общеизвестными и обычными методами в данной области техники. Стандартные методы применяются для химических синтезов, химических анализов, приготовления и доставки фармацевтических препаратов и лечения пациентов.

В данной заявке, если не указано иначе, союз "или" означает "и/или". Кроме того, термин "включая", а также другие формы, такие как "включает" и "включительно", не являются ограничивающими. Также, если не указано иначе, термины, такие как "элемент" или "компонент", охватывают как элементы и компоненты, содержащие одну единицу, так и элементы и компоненты, которые содержат более одной субъединицы.

Если не указано иначе, то следует понимать, что нижеприведённые термины, применяемые в соответствии с настоящим раскрытием, имеют следующие значения.

Термины "выделенный полинуклеотид" и "выделенная нуклеиновая кислота" применяются взаимозаменяющими и при использовании в данном описании означают полинуклеотид геномного, кДНК или синтетического происхождения, или их некую комбинацию, который, вследствие своего происхождения (1) не ассоциируется с целым полинуклеотидом или с частью полинуклеотида, в котором "выделенный полинуклеотид" находится в природе, (2) функционально связан с полинуклеотидом, с которым он не связан в природе, или (3) не встречается в природе как часть большей по размеру последовательности.

Термины "выделенный белок" и "выделенный полипептид" применяются на равных основаниях и в данном описании означают белок, соответствующий кДНК, рекомбинантной РНК или синтетического происхождения, или некую их комбинацию, который вследствие своего происхождения или источника, из которого он получен, (1) не ассоциируется с белками, обнаруженными в природе, (2) не содержит других белков из того же источника, например, не содержит мышиных белков, (3) экспрессируется в клетке отличного вида, или (4) не встречается в природе.

Термины полипептид и белок используются в данном описании взаимозаменяющими в качестве родового термина в отношении нативного белка, фрагментов, пептидов или аналогов полипептидной последовательности. Следовательно, нативный белок, фрагменты и аналоги являются видами рода полипептидов.

Выражение "X#Y" в контексте мутации в полипептидной последовательности является общепризнанным в уровне техники, где "#" указывает на локализацию мутации с точки зрения номера аминокислоты полипептида, "X" указывает на аминокислоту, находящуюся в этом положении в дикого типа аминокислотной последовательности, а "Y" указывает на мутантную аминокислоту в этом положении. Например, изображение "L688P" по отношению к EGFr полипептиду показывает, что лейцин находится в положении аминокислоты 688 последовательности EGFr дикого типа и что лейцин заменён на пролин в мутантной EGFr последовательности.

Выражения "мутантный EGFr полипептид" и "мутантный EGFr белок" применяются равноправно и относятся к EGFr полипептиду, содержащему по меньшей мере одну EGFr мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A. Некоторые типичные мутантные EGFr полипептиды включают, но без ограничения, аллельные варианты, варианты, полученные при сплайсинге, варианты, являющиеся производными, варианты, полученные в результате замен, варианты, полученные в результате делеции и/или инсерции, слитые полипептиды, ортологи и межвидовые гомологии. В некоторых вариантах изобретения мутантный EGFr полипептид включает дополнительные остатки на С- или N-конце, такие как, но без исключения, остатки лидерной последовательности, нацеливающие остатки, метиониновые остатки на аминоконце, остатки лизина, метки и/или остатки слитого белка.

Выражения "мутантный PI3K полипептид" и "мутантный PI3K белок" применяются равноправно и относятся к PI3K полипептиду, содержащему по меньшей мере одну PI3K мутацию, выбранную из E524K, E545A и H1047L. Некоторые типичные мутантные PI3K полипептиды включают, но без ограничения, аллельные варианты, варианты, полученные при сплайсинге, варианты, являющиеся производными, варианты, полученные в результате замен, варианты, полученные в результате делеции и/или инсерции, слитые полипептиды, ортологи и межвидовые гомологии. В некоторых вариантах изобретения мутантный PI3K полипептид включает дополнительные остатки на С- или N-конце, такие как, но без исключения, остатки лидерной последовательности, нацеливающие остатки, метиониновые остатки на

аминоконце, остатки лизина, метки и/или остатки слитого белка.

Выражения "мутантный B-Raf полипептид" и "мутантный B-Raf белок" применяются равноправно и относятся к B-Raf полипептиду, содержащему по меньшей мере одну B-Raf мутацию, выбранную из V600E и K601E. Некоторые типичные мутантные B-Raf полипептиды включают, но без ограничения, аллельные варианты, варианты, полученные при сплайсинге, варианты, являющиеся производными, варианты, полученные в результате замен, варианты, полученные в результате делеции и/или инсерции, слитые полипептиды, ортологи и межвидовые гомологи. В некоторых вариантах изобретения мутантный B-Raf полипептид включает дополнительные остатки на С- или N-конце, такие как, но без исключения, остатки лидерной последовательности, нацеливающие остатки, метиониновые остатки на аминоконце, остатки лизина, метки и/или остатки слитого белка.

Выражение "мутантный EGFr слитый белок" относится к слиянию одной или более аминокислот (таких как гетерологичный полипептид) на амино- или карбоксиконце мутантного EGFr полипептида.

Выражение "мутантный PI3K слитый белок" относится к слиянию одной или более аминокислот (таких как гетерологичный полипептид) на амино- или карбоксиконце мутантного PI3K полипептида.

Выражение "мутантный B-Raf слитый белок" относится к слиянию одной или более аминокислот (таких как гетерологичный полипептид) на амино- или карбоксиконце мутантного B-Raf полипептида.

Термин "природный" ("встречающийся в природе") по данному описанию в применении к объекту относится к тому факту, что объект может встречаться в природе. Например, полипептидная или полинуклеотидная последовательность, которая присутствует в организме (включая вирусы), которую можно выделить из природного источника и которая не была умышленно модифицирована человеком в лаборатории, или иначе встречается в природе.

Выражение "функционально связанный" по данному описанию относится к позиционированию, расположению компонентов таким образом, что они связаны так, что это позволяет им функционировать заданным образом. Контрольная последовательность, "функционально связанный" с кодирующей последовательностью, лигируется таким образом, что экспрессия кодирующей последовательности достигается в условиях, сходных с условиями для контрольных последовательностей.

Термин "контрольная последовательность" по данному описанию относится к полинуклеотидным последовательностям, которые необходимы для того, чтобы влиять на экспрессию и процессирование кодирующих последовательностей, к которым они лигированы. Природа таких контрольных последовательностей различается в зависимости от организма-хозяина; в прокариотах такие контрольные последовательности обычно включают промотор, сайт связывания рибосом и последовательности терминации транскрипции; в эукариотах такие контрольные последовательности обычно включают промотор и последовательности терминации транскрипции. Предполагается, что термин "контрольная последовательность" включает, как минимум, все компоненты, присутствие которых необходимо для экспрессии и процессирования, и может также включать дополнительные компоненты, присутствие которых предпочтительно, например, лидерные последовательности и последовательности партнёров по слиянию.

Термин "полинуклеотид" по данному описанию означает полимерную форму нуклеотидов длиной по меньшей мере 10 оснований, либо рибонуклеотидов, либо дезоксирибонуклеотидов, или модифицированную форму любого типа нуклеотида. Термин включает одно- или двухцепочечные формы ДНК.

Термин "олигонуклеотид" по данному описанию включает природные или модифицированные нуклеотиды, связанные вместе природными или неприродными олигонуклеотидными связями. Олигонуклеотиды представляют собой субпопуляцию полинуклеотидов, обычно имеющих длину 200 оснований или менее. Предпочтительно, олигонуклеотиды имеют длину (протяжённость) 10-60 оснований, и наиболее предпочтительно 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20-40 оснований в длину. Олигонуклеотиды обычно являются одноцепочечными (однотяжевыми), например, для зондов, хотя олигонуклеотиды могут быть двухцепочечными, например, для применения в конструкции мутанта гена. Олигонуклеотиды по изобретению могут быть либо смысловыми, либо антисмысловыми олигонуклеотидами.

Выражения "мутантный EGFr полинуклеотид", "мутантный EGFr олигонуклеотид" и "мутантная EGFr нуклеиновая кислота" применяются взаимозаменяющими и относятся к полинуклеотиду, кодирующему EGFr полипептид, содержащий по меньшей мере одну EGFr мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A.

Выражения "мутантный PI3K полинуклеотид", "мутантный PI3K олигонуклеотид" и "мутантная PI3K нуклеиновая кислота" применяются взаимозаменяющими и относятся к полинуклеотиду, кодирующему PI3K полипептид, содержащий по меньшей мере одну PI3K мутацию, выбранную из E524K, E545A и H1047L.

Выражения "мутантный B-Raf полинуклеотид", "мутантный B-Raf олигонуклеотид" и "мутантная B-Raf нуклеиновая кислота" применяются взаимозаменяющими и относятся к полинуклеотиду, кодирующему B-Raf полипептид, содержащий по меньшей мере одну B-Raf мутацию, выбранную из V600E и K601E.

Термин "природные нуклеотиды" по данному описанию включает дезоксирибонуклеотиды и рибонуклеотиды. Термин "модифицированные нуклеотиды" по данному описанию включает нуклеотиды с

модифицированными или замещёнными углеводными группами и т.п. Термин "олигонуклеотидные связи" по данному описанию включает олигонуклеотидные связи, такие как фосфоротиоатная, фосфородитиоатная, фосфороселеноатная, фосфородиселеноатная, фосфороанилотиоатная, фосфороамидатная связь и т.п. См., например, LaPlanche et al. Nucl. Acids Res. 14: 9081 (1986); Stec et al. J. Am. Chem. Soc. 106: 6077 (1984); Stein et al. Nucl. Acids Res. 16: 3209 (1988); Zon et al. Anti-Cancer Drug Design 6: 539 (1991); Zon et al. Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, pp. 87-108 (F. Eckstein, Ed., Oxford University Press, Oxford England (1991)); Stec et al. патент США No. 5151510; Uhlmann and Peyman Chemical Reviews 90: 543 (1990), раскрытие которых вводится в данное описание в качестве ссылки. При желании олигонуклеотид может включать метку для обнаружения.

Выражение "селективно гибридизуется" по данному описанию означает "детектируемо и специфически связывается". Полинуклеотиды, олигонуклеотиды и их фрагменты селективно гибридизуются с нуклеотидными нитями в условиях гибридизации и отмывания, которые сводят к минимуму ощущимые количества детектируемого связывания с неспецифическими нуклеиновыми кислотами. Условия высокой жёсткости можно использовать для достижения условий селективной гибридизации, известных в технике и обсуждаемых в данном описании. Как правило, гомология нуклеотидных последовательностей между полинуклеотидами, олигонуклеотидами и фрагментами и представляющей интерес нуклеотидной последовательностью составляет по меньшей мере 80%, и более характерно, с предпочтительно повышенными гомологиями по меньшей мере 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 и 100%. Две аминокислотные последовательности являются гомологичными, если между их последовательностями существует частичная или полная идентичность. Например, гомология 85% означает, что 85% аминокислот являются идентичными, когда две последовательности выравниваются с целью максимальной совместимости. Для достижения максимальной совместимости разрешены гэпы (щели) (в каждой из двух выравниваемых последовательностей); предпочтительно, длина гэпов составляет 5, более предпочтительно 2 или менее. Или же, и предпочтительно две белковые последовательности (или полипептидные последовательности, образованные из них, длиной по меньшей мере 30 аминокислот) являются гомологичными, по данному описанию, если их показатель выравнивания более 5 (в единицах стандартной девиации) при использовании программы ALIGN с матрицей данных для мутаций и значениями для гэпов, по умолчанию, б или более. См. Dayhoff, M.O., в Atlas of Protein Sequence and Structure, pp. 101- 110 (Volume 5, National Biomedical Research Foundation (1972)) и Дополнение (Supplement) 2 к этому тому, 1-10. Две последовательности или их части являются более предпочтительно гомологичными, если их аминокислоты на 50% или более, чем на 50%, идентичны при оптимальном выравнивании с применением программы ALIGN. Выражение "соответствует (чему-либо)" по данному описанию означает, что полинуклеотидная последовательность гомологична (т.е. идентична, не строго эволюционно связана) цельной эталонной полинуклеотидной последовательности или её части, или что полипептидная последовательность идентична эталонной полинуклеотидной последовательности. В отличие от этого, выражение "комплémentарный (чему-либо)" по данному описанию означает, что комплементарная последовательность гомологична всей или части эталонной полинуклеотидной последовательности. В качестве иллюстрации, нуклеотидная последовательность "TATAC" соответствует эталонной последовательности "TATAC" и комплементарна эталонной последовательности "GTATA".

Нижеприведенные термины применяются для описания взаимоотношений между двумя или более полинуклеотидными или аминокислотными последовательностями: "эталонная (стандартная) последовательность", "интервал сравнения", "идентичность последовательностей", "процент (процентное содержание) идентичности последовательностей" и "практическая идентичность". "Эталонная последовательность" представляет собой определённую последовательность, используемую в качестве базы, основы для сравнения последовательностей; эталонная последовательность может быть из субпопуляции большей по размеру последовательности, например, в качестве сегмента полноразмерной последовательности кДНК или гена, данной в списке последовательностей, или может содержать полную последовательность кДНК или гена. Как правило, эталонная имеет 18 нуклеотидов или 6 аминокислот в длину, часто по меньшей мере 24 нуклеотида или 8 аминокислот в длину, и часто по меньшей мере 48 нуклеотидов или 16 аминокислот в длину. Так как две полинуклеотидных или аминокислотных последовательности могут, каждая, (1) содержать последовательность (т.е. часть полной полинуклеотидной или аминокислотной последовательности), аналогичную для двух молекул, и (2) могут дополнительно содержать последовательность, расходящуюся между двумя полинуклеотидными или аминокислотными последовательностями, сравнение последовательностей между двумя (или более) молекулами обычно проводят, сравнивая последовательности двух молекул посредством "интервала (окна) сравнения" для идентификации и сравнения локальных областей подобия (анalogии) последовательностей. "Интервал сравнения" по данному описанию относится к смысловому (концептуальному) сегменту по меньшей мере из 18 непрерывных нуклеотидных положений или 6 аминокислот, где полинуклеотидную последовательность или аминокислотную последовательность можно сравнивать с эталонной последовательностью по меньшей мере из 18 непрерывных нуклеотидов или 6 аминокислот и где часть полинуклеотидной последовательности в интервале (окне) сравнения может содержать 20 процентов или менее добавлений, делеций, замен и т.п. (т.е. гэпы) по сравнению с эталонной последовательностью (которая не содержит добавлений

или делеций) для оптимального выравнивания двух последовательностей. Оптимальное выравнивание последовательностей с целью выравнивания интервала (окна) сравнения можно проводить с применением алгоритма локальной гомологии Смита-Ватермана *Adv. Appl. Math.* 2: 482 (1981), алгоритма построения глобального выравнивания Нидельмана-Вунша *J. Mol. Biol.* 48: 443 (1970), поиском подобия по методу Пирсона и Липмана *Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.)* 85: 2444 (1988), с помощью компьютерной реализации этого алгоритма (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в программе Wisconsin Genetics Software Package Release 7.0, (Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.), программное обеспечение Geneworks или MacVector) или с помощью инспекции, и выбирают наилучшее выравнивание (т.е. с наивысшим процентным содержанием гомологии в интервале (окне) сравнения), полученное различными методами.

Термин "идентичность последовательностей" означает, что две полинуклеотидные или аминокислотные последовательности являются идентичными (т.е. при сравнении нуклеотида-за-нуклеотидом и аминокислоты-за-аминокислотой) при использовании интервала (окна) сравнения. "Процент идентичности последовательностей" рассчитывают путём сравнения двух оптимально выравненных последовательностей с помощью окна (интервала) сравнения, определяя число положений, в которых в обоих последовательностях находится идентичное нуклеотидное основание (например, A, T, C, G, U или I) или остаток, получают число совпадающих положений, и число совпадающих положений делят на общее число положений в интервале (окне) сравнения (т.е. на размер окна) и полученный результат умножают на 100, получают процентное содержание (процент) идентичности последовательностей. Выражение "значительная (заметная, практическая) идентичность" по данному описанию означает характеристику полинуклеотидной или аминокислотной последовательности, причём полинуклеотид или аминокислота содержит последовательность, имеющую по меньшей мере 85% идентичности последовательностей по сравнению с эталонной последовательностью (по меньшей мере на 85% идентичную эталонной последовательности) предпочтительно по меньшей мере 90-95% идентичности последовательностей по сравнению с эталонной последовательностью (по меньшей мере на 90-95% идентичную эталонной последовательности), более обычно по меньшей мере 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательностей по сравнению с эталонной последовательностью (по меньшей мере на 96, 97, 98 или 99% идентичную эталонной последовательности) по сравнению с эталонной последовательностью с помощью окна сравнения (интервала сравнения) по меньшей мере из 18 нуклеотидных (6 аминокислотных) положений, часто с помощью окна сравнения (интервала сравнения), по меньшей мере из 24-48 нуклеотидных (8-16 аминокислотных) положений, где процент идентичности последовательностей рассчитывают, сравнивая эталонную последовательность с последовательностью, которая может включать делеции или добавления, составляющие в целом 20% или менее от эталонной последовательности в окне (интервале) сравнения. Эталонная последовательность может быть субпопуляцией большей последовательности.

В данном описании названия двадцати обычных аминокислот и их сокращения следуют общепринятым правилам. См. монографию *Immunology - A Synthesis* (2<sup>nd</sup> Edition, E.S. Golub and D.R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991)). Термин "аминокислота" или "аминокислотный остаток" по данному описанию относится к природным L аминокислотам или к D аминокислотам. В данном описании употребляются обычно используемые одно- или трёхбуквенные сокращения (Bruce Alberts et al., *Molecular Biology of the Cell*, Garland Publishing, Inc., New York (4th ed. 2002)). Стереоизомеры (например, D-аминокислоты) двадцати обычных аминокислот, неприродных аминокислот, таких как  $\alpha,\alpha$ -дизамещённые аминокислоты, N-алкиламинокислоты, молочная кислота и другие нетрадиционные аминокислоты могут также быть подходящими компонентами для полипептидов по настоящему изобретению. Примеры нетрадиционных аминокислот включают 4-гидроксипролин,  $\gamma$ -карбоксиглутамат,  $\epsilon$ -N,N,N- trimетиллизин,  $\epsilon$ -N-ацетиллизин, O-фосфoserин, N-ацетилсерин, N-формилметионин, 3-метилгистидин, 5-гидроксилизин,  $\sigma$ -N-метиларгинин и другие аналогичные аминокислоты и иминокислоты (например, 4-гидроксипролин). При изображении полипептидов в данном описании направление влево представляет собой направление к аминоконцу, а направление вправо представляет собой направление к C-концу, в соответствии со стандартным применением и обозначением.

Аналогично, если не указано иначе, левый конец одноцепочных полинуклеотидных последовательностей представляет собой 5' конец; левое направление двухцепочных полинуклеотидных последовательностей называется 5' направление. Направление добавления 5'-3' образующихся РНК транскриптов называют направлением транскрипции. Области последовательности на нити ДНК, которые имеют ту же последовательность, что и РНК, и находятся 5' к 5' концу РНК транскрипта, называются "апстрим (3'-5', в обратном направлении) последовательностями". Области последовательности на нити ДНК, которые имеют ту же последовательность, что и РНК, и находятся 3' к 3' концу РНК транскрипта, называются "даунстрим (5'-3', в прямом направлении) последовательностями".

В применении к полипептидам термин "значительная (практическая) идентичность" означает, что две пептидные последовательности, будучи оптимально выравнены, например, с помощью программ GAP или BESTFIT с применением, по умолчанию, средневзвешенных гэпов (пробелов), по меньшей мере на 80% идентичны, предпочтительно по меньшей мере на 90% идентичны, более предпочтительно по

меньшей мере на 95, 96, 97 или 98% идентичны, и наиболее предпочтительно по меньшей мере на 99% идентичны. Предпочтительно положения остатков, которые не является идентичными, отличаются консервативными аминокислотными заменами. Как обсуждается в данном описании, миорные вариации в аминокислотных последовательностях молекул антител или иммуноглобулина рассматриваются как охватываемые настоящим изобретением, при условии, что варианты в аминокислотной последовательности сохраняют по меньшей мере 75%, более предпочтительно по меньшей мере 80, 90, 95% и наиболее предпочтительно 99%. Консервативные аминокислотные замены представляют собой такие замены, которые имеют место в семействе аминокислот с родственными боковыми цепями. Генетически кодированные аминокислоты обычно делятся на семейства: (1) кислые = аспартат, глутамат; (2) основные = лизин, аргинин, гистидин; (3) неполярные = аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин, триптофан; и (4) незаряженные полярные = аспарагин, глутамин, цистеин, серина, треонин, тирозин. Более предпочтительными семействами являются серина и треонин представляют семейство алифатических гидроксикислот; аспарагин и глутамин представляют семейство амидсодержащих аминокислот; аланин, валин, лейцин и изолейцин входят в семейство алифатических аминокислот; фенилаланин, триптофан и тирозин входят в семейство ароматических аминокислот, а цистеин и метионин представляют семейство аминокислот с серосодержащей боковой цепью. Например, логично ожидать, что изолированная замена лейцина на изолейцин или валин, аспартата на глутамат, треонина на серину или аналогичная замена аминокислоты на структурно родственную аминокислоту не окажет основного влияния на связывание или свойства полученной молекулы, в особенности если замена не включает аминокислоту в каркасном сайте. Предпочтительными группами консервативных аминокислотных замен являются: валин-лейцин-изолейцин, фенилаланин-тироzin, лизин-аргинин, аланин-валин, глутаминовая кислота-аспарагиновая кислота, цистеин-метионин и аспарагин-глутамин.

Предпочтительными аминокислотными заменами являются такие замены, которые (1) снижают восприимчивость к протеолизу, (2) снижают восприимчивость к окислению; (3) изменяют аффинность связывания для образования белковых комплексов; (4) изменяют аффинности связывания; (5) придают или модифицируют другие физико-химические или функциональные свойства таких аналогов. Аналоги могут включать различные мутации последовательности, отличающейся от последовательности природного пептида. Например, единичные или множественные аминокислотные замены (предпочтительно, консервативные аминокислотные замены) можно сделать в природной последовательности (предпочтительно, на участке полипептида вне домена (доменов), образующего (образующих) межмолекулярные контакты. Консервативная аминокислотная замена не должна заметно менять структурные характеристики исходной последовательности (например, замена аминокислоты не должна нарушать спирали, встречающейся в исходной последовательности, или разрушать другие типы вторичной структуры, характерные для исходной последовательности). Примеры признанных в уровне техники вторичной и третичной структур описаны в Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); Introduction to Protein Structure (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)); и Thornton et al. Nature 354: 105 (1991), которые ссылкой вводятся в данное описание.

Термин "аналог" по данному описанию относится к полипептидам, которые состоят по меньшей мере из 25 аминокислот, которые практически идентичны части аминокислотной последовательности природного полипептида и которые имеют по меньшей мере одну из активностей природного полипептида. Обычно полипептидные аналоги содержат консервативную аминокислотную замену (или добавление, или делецию) относительно природной последовательности. Обычно аналоги имеют длину по меньшей мере 20 аминокислот, предпочтительно по меньшей мере 50 аминокислот или больше, и могут часто иметь такую же длину, что и полноразмерный природный полипептид.

Пептидные аналоги обычно применяются в фармацевтической промышленности в качестве непептидных лекарств со свойствами, аналогичными свойствам матричного пептида. Эти типы непептидного соединения называются "миметики пептида" или "пептидомиметики". Fauchere, J. Adv. Drug Res. 15: 29 (1986); Veber and Freidinger TINS p.392 (1985); и Evans et al. J. Med. Chem. 30: 1229 (1987), которые вводятся в данное описание в качестве ссылки. Такие соединения часто получают с помощью компьютерного молекулярного моделирования. Пептидомиметики, аналогичные по структуре применимы в терапии пептидам, можно использовать для получения эквивалентного терапевтического или профилактического эффекта. Обычно пептидомиметики аналогичны по структуре эталонному полипептиду (т.е. полипептиду, который обладает биохимическим свойством и фармакологической активностью), такому как человеческое антитело, но одна или более пептидных связей замещены в них связью, выбранной из группы, состоящей из: -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-(циклический и транс), -COCH<sub>2</sub>-, -CH(OH)CH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>SO-, методами, общезвестными в уровне техники. Системная замена одной или более аминокислот консенсусной последовательности D-аминокислотой того же типа D-аминокислотой того же типа (например, D-лизином вместо L-лизина) можно использовать для получения более устойчивых пептидов. Кроме того, (пространственно) затрудненные пептиды, содержащие консенсусную последовательность или вариант, практически идентичный консенсусной последовательности, можно получать методами, известными в уровне техники (Rizo and Giersch Ann. Rev. Biochem. 61: 387 (1992), вводится в данное описание в каче-

стве ссылки); например, добавляя внутренние цистеиновые остатки, способные образовывать внутримолекулярные дисульфидные мостики, которые циклизуют пептид.

Предпочтительные амино- и какрабоксионцы фрагментов или аналогов наблюдаются близ границ функциональных доменов. Структурные и функциональные домены можно идентифицировать, сравнивая данные нуклеотидной и/или аминокислотной последовательности с общедоступными или запатентованными базами данных. Предпочтительно, компьютерные методы сравнения используют для идентификации мотивов последовательности или белковых доменов с предсказанной конформацией, которые встречаются в других белках с известной структурой и/или функцией. Известны методы идентификации белковых последовательностей, которые скручиваются в известную трёхмерную структуру (см. Bowie et al. Science 253: 164 (1991)). Специалисты в данной области техники могут узнать мотивы последовательности и структурные конформации, которые можно использовать для определения структурных и функциональных доменов по изобретению.

Термин "специфически связывающий агент" относится к природной или неприродной молекуле, которая специфически связывается с целью (мишенью). Примеры специфически связывающих агентов включают, но без ограничения, белки, пептиды, нуклеиновые кислоты, углеводы, липиды и низкомолекулярные соединения. В некоторых вариантах изобретения специфически связывающий агент представляет собой антитело. В некоторых вариантах изобретения специфически связывающий агент представляет собой антиген-связывающую область.

Выражение "агент, специфически связывающийся с мутантным EGFr полипептидом" относится к специфически связывающему агенту, который специфически связывает любой участок мутантного EGFr полипептида. В некоторых вариантах изобретения агент, специфический связывающийся с мутантным EGFr полипептидом, представляет собой антитело к EGFr полипептиду. В некоторых вариантах изобретения агент, специфически связывающийся с мутантным EGFr полипептидом, представляет собой антиген-связывающую область.

Выражение "агент, специфически связывающийся с мутантным PI3K полипептидом" относится к специфически связывающему агенту, который специфически связывает любой участок мутантного PI3K полипептида. В некоторых вариантах изобретения агент, специфически связывающийся с мутантным PI3K полипептидом, представляет собой антитело к PI3K полипептиду. В некоторых вариантах изобретения агент специфически связывающийся с мутантным PI3K полипептидом, представляет собой антиген-связывающую область.

Выражение "агент, специфически связывающийся с мутантным B-Raf полипептидом" относится к специфически связывающему агенту, который специфически связывает любой участок мутантного B-Raf полипептида. В некоторых вариантах изобретения агент, специфически связывающийся с мутантным B-Raf полипептидом, представляет собой антитело к B-Raf полипептиду. В некоторых вариантах изобретения агент, специфически связывающийся с мутантным B-Raf полипептидом, представляет собой антиген-связывающую область.

Выражение "специфически связывается" относится к способности специфического связывающего агента связываться с мишенью с более высокой аффинностью, чем он связывается с "не-мишенью". В некоторых вариантах изобретения специфическое связывание относится к связыванию с мишенью с аффинностью по меньшей мере в 10, 50, 100, 250, 500 или 1000 раз более высокой, чем аффинность к "не-мишени". В некоторых вариантах изобретения аффинность определяют методом анализа аффинности ELISA. В некоторых вариантах изобретения аффинность определяют методом анализа BIACore. В некоторых вариантах изобретения аффинность определяют кинетическим методом. В некоторых вариантах изобретения аффинность определяют методом равновесия в растворе. В некоторых вариантах изобретения говорят, что антитело специфически связывает антиген, когда константа диссоциации антитела и одного или более его распознаваемых эпитопов равна  $\leq 1$  мкМ, предпочтительно  $\leq 100$  нМ и наиболее предпочтительно  $\leq 10$  нМ.

"Нативные антитела и иммуноглобулины" обычно представляют собой гетероароматические гликопротеины около 150000 Да, состоящие из двух идентичных лёгких (L) цепей и двух идентичных тяжёлых (H) цепей. Каждая лёгкая цепь связана с тяжёлой цепью одной ковалентной дисульфидной связью, тогда как число дисульфидных связей между тяжёлыми цепями различных изотипов иммуноглобулина меняется. Каждая тяжёлая и лёгкая цепь также содержит регулярно расположенные внутрицепные дисульфидные мостики. Каждая тяжёлая цепь имеет на одном конце вариабельный домен (VH), за которым следует несколько константных доменов. Каждая лёгкая цепь имеет вариабельный домен на одном конце (VL) и константный домен на другом конце; константный домен лёгкой цепи выравнивается с первым константным доменом тяжёлой цепи, а вариабельный домен лёгкой цепи выравнивается с вариабельным доменом тяжёлой цепи. Полагают, что конкретные аминокислотные остатки образуют границу раздела (область контакта) между вариабельными доменами лёгкой и тяжёлой цепи (Clothia et al. J. Mol. Biol. 186: 651 (1985); Novotny and Haber, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82: 4592 (1985); Clothia et al., Nature 342: 877-883 (1989)).

Термин "антитело" относится как к интактному антителу, так и к его антиген-связывающему фраг-

менту, который конкурирует с интактным антителом за специфическое связывание. "Его антиген-связывающий фрагмент" относится к участку или фрагменту молекулы интактного антитела, причём фрагмент сохраняет антиген-связывающую функцию. Связывающие фрагменты получают методами рекомбинантной ДНК или ферментативным или химическим расщеплением интактных антител, например, расщеплением папаином. Связывающие фрагменты включают Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv, одноцепочечные антитела ("scFv"), Fd' и Fd фрагменты. Способы получения различных фрагментов из моноклональных антител хорошо известны специалистам в данной области техники (см., например, Pluckthun, 1992, Immunol. Rev. 130: 151-188). Понятно, что все сайты связывания антитела, отличного от "биспецифического" или "бифункционального" антитела, идентичны. Антитело практически (значительно) ингибирует адгезию рецептора к "противорецептору", если избыток антитела снижает количество рецептора, связанного с "противорецептором", по меньшей мере, примерно на 20, 40, 60 или 80% и более, обычно более чем, примерно на 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% (по определению *in vitro* методом конкурентного связывания).

"Выделенное" ("изолированное") антитело представляет собой антитело, идентифицированное и выделенное и/или извлечённое из компонента его природного окружения. Загрязняющие компоненты его природного окружения представляют собой материалы, которые могут мешать применению антитела в диагностике или терапии, они могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые растворённые вещества. В предпочтительных вариантах изобретения антитела очищают (1) более чем до 95 вес.% антитела по определению методом Лоури, и секвенированием концевых и внутренних аминокислот на секвенаторе с вращающейся чашкой, или (2) до гомогенности с помощью SDS-PAGE в восстанавливающих или невосстанавливающих условиях, используя окрашивание Кумасси синим или предпочтительно серебром. Выделенное антитело включает антитело *in situ* в рекомбинантных клетках, не содержащее по меньшей мере один компонент природного окружения (среды) антитела. Обычно, однако, выделенное антитело получают с помощью по меньшей мере одной стадии очистки.

Термин "вариабельный" относится к тому факту, что последовательности некоторых участков вариабельных доменов антител очень различаются и используются для связывания каждого конкретного антитела с конкретным антигеном и для специфичности каждого конкретного антитела к конкретному антигену. Однако, вариабельность (изменчивость) не равномерно распределена среди вариабельных доменов антител. Она сосредотачивается в трёх сегментах, называемых областями, определяющими комплементарность (CDR), или гипервариабельными областями, в вариабельных доменах как лёгкой, так и тяжёлой цепи. Более высококонсервативные участки вариабельных доменов называются каркасом (скелетом) (FR). Вариабельные домены нативных тяжёлой и лёгкой цепей, каждый, содержат четыре FR области, имеющие, преимущественно, β-складчатую конформацию, связанные с помощью трёх CDR, которые образуют петли, связывающие β-складчатую структуру, а в некоторых случаях образующие её часть. CDR в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости с помощью FR областей и, с CDR другой цепи, участвуют в образовании антиген-связывающего сайта антител (см. Kabat et al. (1991)). Константные домены непосредственно не участвуют в связывании антитела с антигеном, но проявляют различные эффекторные функции, такие как участие антитела в антителозависимой клеточной токсичности.

"Fv" представляет собой минимальный фрагмент антитела, который содержит полный сайт распознавания и связывания антигена. В двухцепочечных образцах Fv эта область состоит из димера вариабельного домена одной лёгкой и одной тяжёлой цепи в тесной нековалентной связи. В одноцепочечных Fv вариабельный домен одной тяжёлой и одной лёгкой цепи может быть ковалентно связан гибким пептидным линкером таким образом, что лёгкая и тяжёлая цепи могут связываться в "димерную" структуру, аналогичную структуре двухцепочечных Fv разновидностей. Именно в этой конфигурации три CDR каждого вариабельного домена взаимодействуют для определения антиген-связывающего сайта на поверхности VH+VL димера. Совместно шесть CDR сообщают антителу антиген-связывающую специфичность. Однако, даже единичный вариабельный домен (или половина Fv, содержащая три CDR, специфических к антигену) способен распознавать и связывать антиген, хотя с меньшей аффинностью, чем целый сайт связывания.

Термин "гипервариабельная область" по данному описанию относится к аминокислотным остаткам антитела, отвечающим за связывание антигена. Гипервариабельная область обычно содержит аминокислотные остатки из "области, определяющей комплементарность", или "CDR" (например, остатки 24-34 (L1), 50-62 (L2) и 89-97 (L3) в вариабельном домене лёгкой цепи и 31-55 (H1), 50-65 (H2) и 95-102 (H3) в вариабельном домене тяжёлой цепи; Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5<sup>th</sup> Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)), и/или остатки из "гипервариабельной петли" (например, остатки 26-32 (L1), 50-52 (L2) и 91-96 (L3) в вариабельном домене лёгкой цепи и 26-32 (H1), 53-55 (H2) и 96-101 (H3) в вариабельном домене тяжёлой цепи; Chothia and Lesk J. Mol. Biol 196: 901-917 (1987)). Остатки "каркасной области" или "FR" представляют собой остатки вариабельного домена, отличные от остатков гипервариабельной области по данному описанию.

Выражение "гипервариабельные области" или "CDR" по данному описанию относится к участкам иммунологических рецепторов, которые осуществляют контакт со специфическим лигандом и опреде-

ляют его специфичность. Области CDR иммунологических рецепторов являются наиболее вариабельной частью рецепторного белка, придающие рецепторам их разнообразие, которое возникает на шести петлях в дистальном конце вариабельных доменов рецептора, по три петли от каждого из двух вариабельных доменов рецептора.

"Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность" и "АЗКЦТ" ("ADCC") относятся к опосредованной клетками реакции, при которой неспецифические цитотоксические клетки, которые экспрессируют Fc рецепторы (FcRs) (например, природные (нормальные) киллерные (NK) клетки (природные киллеры), нейтрофилы и макрофаги) распознают связанное антитело на клетке-мишени и затем вызывают лизис клетки-мишени. Первичные клетки для опосредования АЗКЦТ (ADCC), NK клетки, экспрессируют только FcyRIII, тогда как моноциты экспрессируют FcyRI, FcyRII и FcyRIII. Fc экспрессия на гемопоэтических клетках суммирована в табл. 3 на стр. 464 обзора Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9: 457-92 (1991). Для оценки АЗКЦТ (ADCC) активности молекулы, представляющей интерес, можно провести *in vitro* ADCC анализ, такой, который описан в патентах США №. 5500362 или 5821337. Пригодные для таких анализов эффекторные клетки включают мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) и природные киллерные (NK) клетки. Или же, или кроме того, ADCC активность представляющей интерес молекулы можно оценивать *in vivo*, например, на животной модели, такой, которая раскрывается в Clynes et al. PNAS (USA) 95: 652-656 (1988).

Термин "эпигоп" включает любую белковую (антигенную) детерминанту, способную к специальному связыванию с иммуноглобулином и/или Т-клеточным рецептором. Эпигопные детерминанты обычно состоят из химически активных поверхностных групп молекул, таких как аминокислоты или боковые цепи сахаров, и обычно имеют специфические трёхмерные структурные характеристики, а также специфически заряд.

Термин "агент" по данному описанию обозначает химическое соединение, смесь химических соединений, биологическую макромолекулу или экстракт из биологических материалов.

Термины "метка" или "меченный" по данному описанию относятся к введению детектируемого маркера, например, путём введения меченной радиоактивной меткой аминокислоты или присоединения к полипептиду биотинильных групп, которые можно обнаруживать с помощью меченого авидина (например, стрептавидина, содержащего флуоресцентный маркер, или ферментативную активность, которую можно детектировать оптическими или колориметрическими методами). В некоторых случаях метка или маркер могут также иметь терапевтические свойства. Можно использовать различные методы мечения полипептидов и гликопротеинов, известные в уровне техники. Примеры меток для полипептидов включают, но без ограничения, следующие: радиоизотопы или радионуклиды (например,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ), флуоресцентные метки (например, FITC, родамин, лантаниды с фосфором), ферментативные метки (например, пероксидаза хрена,  $\beta$ -галактозидаза, люцифераза, щелочная фосфатаза), хемилюминесцентные группы, биотинильные группы и заданные полипептидные эпигопы, распознаваемые вторичным репортёром (например, пара последовательностей "лещиновой застёжки-молнии", сайты связывания вторичных антител, металл-связывающие домены, эпигопные метки). В некоторых вариантах изобретения метки присоединяются с помощью плеч спейсера различной длины, уменьшая возможные пространственные затруднения.

Выражение "фармацевтический агент или лекарство" по данному описанию относится к химическому соединению или к композиции, способной, после введения пациенту соответствующим образом, вызывать заданный терапевтический эффект. Другие химические термины употребляются в соответствии с обычным применением в уровне техники, описанным в словаре The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco (1985)), который вводится в данное описание в качестве ссылки.

Термин "противоопухолевый агент" по данному описанию относится к агентам, которые обладают функциональным свойством ингибировать развитие или прогрессирование опухоли у человека, в особенности злокачественное (раковое) изменение, такое как карцинома, саркома, лимфома или лейкоз. Ингибирование метастаз часто является свойством противоопухолевых агентов.

Выражение "практически чисты" по данному описанию означает, что целевой вид является преобладающим присутствующим видом, (т.е. в расчёте на моли его в композиции больше, чем любого другого отдельного вида), и, предпочтительно, практически очищенная фракция представляет собой композицию, в которой содержится по меньшей мере 50% (в расчёте на моли) целевого вида. Обычно практически чистая композиция содержит более 80% от всех имеющихся в композиции высокомолекулярных соединений (макромолекул), более предпочтительно примерно более 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99%. Более предпочтительно целевой вид очищают до значительной (практической) гомогенности (загрязняющие примеси нельзя обнаружить в композиции обычными методами обнаружения), причём композиция состоит практически из единственного вида макромолекул.

Термин "пациент" включает человека и животных.

Термины "млекопитающее" и "животное" для лечения (обработки) относятся к любому животному, относящемуся к классу млекопитающих, включая людей, домашних и сельскохозяйственных животных, и животных в зоопарке, спортивных животных, таких как собаки, лошади, кошки, коровы и т.д. Пред-

почтительно, млекопитающим является человек.

Выражение "болезненное состояние" относится к физиологическому состоянию клетки или целого млекопитающего, при котором наблюдается прерывание, прекращение или нарушение клеточных функций или функций организма, систем или органов.

Термины "лечить" или "лечение" относятся как к терапевтическому лечению, так и к профилактическим или предупредительным (превентивным) мерам, когда целью является предупреждение или замедление (уменьшение) нежелательного физиологического состояния или нарушения, например, развития или распространения рака. Для целей данного изобретения благотворные или желательные клинические результаты включают, но без ограничения, частичное снятие симптомов, уменьшение степени заболевания, стабильное (т.е. не ухудшающееся) состояние заболевания, приостановку или замедление прогрессирования заболевания, уменьшение интенсивности или временное облегчение болезненного состояния и ремиссию (частичную или полную), детектируемую или недетектируемую. "Лечение" может также означать пролонгированную продолжительность жизни по сравнению с предполагаемой продолжительностью жизни в отсутствие лечения. Нуждающиеся в лечении включают тех, у кого уже наблюдается состояние или нарушение, а также тех, кто склонен к этому состоянию или нарушению, или тех, у кого следует предупредить это состояние или нарушение.

"Нарушение" ("расстройство") представляет собой состояние, на которое оказывает благотворное воздействие один или более видов лечения. Сюда входят хронические и острые нарушения (расстройства) или заболевания, включая такие патологические состояния, которые провоцируют у млекопитающего рассматриваемое нарушение. Неограничивающие примеры нарушений, которые можно лечить по данному описанию, включают доброкачественные и злокачественные опухоли, лейкозы и злокачественные заболевания лимфоидной ткани, в частности, рак молочной железы, рак прямой кишки, рак яичника, желудка, эндометриальный рак, рак слюнной железы, почки, толстой кишки, щитовидной железы, поджелудочной железы, простаты или мочевого пузыря. Предпочтительно по настоящему изобретению следует лечить злокачественную опухоль, такую как цервикальная карцинома, почечноклеточный рак (RCC), опухоли пищевода и клеточные линии раковых клеток.

"Заболевание или состояние, связанное с мутантным EGFr полипептидом" включает одно или более из следующих заболеваний или состояний: заболевание или состояние, вызванное мутантным EGFr полипептидом; заболевание или состояние, которому способствует мутантный EGFr полипептид; заболевание или состояние, которое является причиной мутантного EGFr полипептида; и заболевание или состояние, ассоциированное с присутствием мутантного EGFr полипептида. В некоторых вариантах изобретения заболевание или состояние, связанное с мутантным EGFr полипептидом, может существовать в отсутствие мутантного EGFr полипептида. В некоторых вариантах изобретения заболевание или состояние, связанное с мутантным EGFr полипептидом, может ухудшаться в присутствии мутантного EGFr полипептида. В некоторых вариантах изобретения заболевания или состояния, связанное с мутантным EGFr полипептидом, представляет собой рак. Типичные виды рака включают, но без ограничения, немелкоклеточный рак лёгкого, рак молочной железы, толстой кишки, желудка, мозга, мочевого пузыря, головы и шеи, яичника и простаты.

"Заболевание или состояние, связанное с мутантным PI3K полипептидом" включает одно или более из следующих заболеваний или состояний: заболевание или состояние, вызванное мутантным PI3K полипептидом; заболевание или состояние, которому способствует мутантный PI3K полипептид; заболевание или состояние, которое является причиной мутантного PI3K полипептида; и заболевание или состояние, ассоциированное с присутствием мутантного PI3K полипептида. В некоторых вариантах изобретения заболевание или состояние, связанное с мутантным PI3K полипептидом, может существовать в отсутствие мутаций. В некоторых вариантах изобретения заболевания или состояния, связанное с мутантным PI3K полипептидом, может ухудшаться в присутствии мутантного PI3K полипептида. В некоторых вариантах изобретения заболевания или состояния, связанное с мутантным PI3K полипептидом, представляет собой рак. Типичные виды рака включают, но без ограничения, немелкоклеточный рак лёгкого, рак молочной железы, толстой кишки, желудка, мозга, мочевого пузыря, головы и шеи, яичника и простаты.

"Заболевание или состояние, связанное с мутантным B-Raf полипептидом" включает одно или более из следующих заболеваний или состояний: заболевание или состояние, вызванное мутантным B-Raf полипептидом; заболевание или состояние, которому способствует мутантный B-Raf полипептид; заболевание или состояние, которое является причиной мутантного B-Raf полипептида; и заболевание или состояние, ассоциированное с присутствием мутантного B-Raf полипептида. В некоторых вариантах изобретения заболевания или состояния, связанное с мутантным B-Raf полипептидом, может существовать в отсутствие мутаций. В некоторых вариантах изобретения заболевания или состояния, связанное с мутантным B-Raf полипептидом, может ухудшаться в присутствии мутантного B-Raf полипептида. В некоторых вариантах изобретения заболевания или состояния, связанное с мутантным B-Raf полипептидом, представляет собой рак. Типичные виды рака включают, но без ограничения, немелкоклеточный рак лёгкого, рак молочной железы, толстой кишки, желудка, мозга, мочевого пузыря, головы и шеи, яичника и простаты.

При "комбинированной терапии" пациентов лечат специфическим агентом, связывающим целевой антиген, в комбинации с химиотерапевтическим или противоопухолевым агентом и/или с лучевой терапией. Рак лечат по протоколу добавления специфического связывающего агента к мутантному EGFr полипептиду, специфического связывающего агента к мутантному РБК полипептиду и/или специфического связывающего агента к мутантному B-Raf полипептиду к стандартной терапии первой и второй линии. План протокола рассматривает эффективность как показатель, оцениваемый уменьшением массы опухоли, а также способностью снижать обычные дозы стандартной химиотерапии. Это снижение дозы позволяют проводить дополнительную и/или продолжительную терапию за счёт снижения связанной с дозой токсичности химиотерапевтического агента.

"Монотерапия" относится к лечению нарушения с помощью иммунотерапии пациентов, в отсутствие химиотерапевтического и противоопухолевого агента.

#### **Полипептиды, фрагменты и слитые белки**

В некоторых вариантах изобретения вариант с делецией является фрагментом полноразмерного мутантного EGFr полипептида. В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент соответствует эпитету мутантного EGFr полипептида. В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент является природным (например, вследствие *in vivo* протеазной активности). В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент синтезирован химическими методами. В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент может быть связан с полипептидом, образуя слитый белок мутантного EGFr. В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент имеет протяжённость по меньшей мере 5, 6, 8 или 10 аминокислот. В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент имеет протяжённость по меньшей мере 14, по меньшей мере 20, по меньшей мере 50 или по меньшей мере 70 аминокислот.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается вариант с делецией, который является фрагментом полноразмерного мутантного PI3K полипептида. В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент соответствует эпитету мутантного PI3K полипептида. В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент является природным (например, вследствие *in vivo* протеазной активности). В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент синтезирован химическими методами. В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент может быть связан с полипептидом, образуя слитый белок мутантного PI3K. В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент имеет протяжённость по меньшей мере 5, 6, 8 или 10 аминокислот. В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент имеет протяжённость по меньшей мере 14, по меньшей мере 20, по меньшей мере 50 или по меньшей мере 70 аминокислот.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается вариант с делецией, который является фрагментом полноразмерного мутантного B-Raf полипептида. В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент соответствует эпитету мутантного B-Raf полипептида. В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент является природным (например, вследствие *in vivo* протеазной активности). В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент синтезирован химическими методами. В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент может быть связан с полипептидом, образуя слитый белок мутантного B-Raf. В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент имеет протяжённость по меньшей мере 5, 6, 8 или 10 аминокислот. В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент имеет протяжённость по меньшей мере 14, по меньшей мере 20, по меньшей мере 50 или по меньшей мере 70 аминокислот.

В некоторых вариантах изобретения мутантный полипептид может быть связан по меньшей мере с одной небелковой группой. Такие группы включают, но без ограничения, N-связанные или O-связанные углеводные цепи, водорастворимые полимеры, такие как полизиленгликоль (ПЭГ, PEG) и его производные (см., например, патент США 4179337). Другие химические модификации, подпадающие под этот термин, включают, но без ограничения, сополимеры этиленгликоля с пропиленгликolem, карбоксиметилцеллулозу, декстран, поливиниловый спирт и родственные молекулы.

В некоторых вариантах изобретения мутантный EGFr полипептид может быть модифицирован в произвольных положениях внутри молекулы, или в заданных положениях внутри молекулы, и может включать одну, две, три или более присоединённые химические группы. В некоторых вариантах изобретения мутантный EGFr полипептид может также быть модифицирован в заданных положениях в полипептиде, таких как аминоконец или выбранный лизиновый или аргининовый остаток внутри полипептида. Другие химические модификации включают, но без ограничения, детектируемую метку, такую как ферментная, флуоресцентная, изотопная или аффинная метка, способствующие обнаружению и выделению мутантного EGFr полипептида.

В некоторых вариантах изобретения мутантный PI3K полипептид может быть модифицирован в произвольных положениях внутри молекулы, или в заданных положениях внутри молекулы, и может включать одну, две, три или более присоединённые химические группы. В некоторых вариантах изобретения мутантный PI3K полипептид может также быть модифицирован в заданных положениях в полипептиде, таких как аминоконец или выбранный лизиновый или аргининовый остаток внутри полипептида. Другие химические модификации включают, но без ограничения, детектируемую метку, такую как ферментная, флуоресцентная, изотопная или аффинная метка, способствующие обнаружению и выделению мутантного PI3K полипептида.

В некоторых вариантах изобретения мутантный B-Raf полипептид может быть модифицирован в

произвольных положениях внутри молекулы, или в заданных положениях внутри молекулы, и может включать одну, две, три или более присоединённые химические группы. В некоторых вариантах изобретения мутантный B-Raf полипептид может также быть модифицирован в заданных положениях в полипептиде, таких как аминоконец или выбранный лизиновый или аргининовый остаток внутри полипептида. Другие химические модификации включают, но без ограничения, детектируемую метку, такую как ферментная, флуоресцентная, изотопная или аффинная метка, способствующие обнаружению и выделению мутантного B-Raf полипептида.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается слитый белок мутантного EGFr полипептида. В некоторых вариантах изобретения мутантный EGFr полипептид может быть слит с гомологичным полипептидом с образованием гомодимера или с гетерологичным полипептидом с образованием гетеродимера. Типичные гетерологичные полипептиды и пептиды включают, но без ограничения эпитоп, способствующий детектированию и/или выделению слитого белка; трансмембранный рецепторный белок или его участок, такой как внеклеточный домен, трансмембранный домен или внутриклеточный домен; лиганд или его участок, который связывается с трансмембранным рецепторным белком; фермент или его каталитически активный участок; полипептид, промотирующий олигомеризацию, включая, но без ограничения, домен лейциновой "застёжки-молнии"; полипептид, который повышает стабильность слитого белка, включая, но без ограничения, константную область иммуноглобулина; и полипептид, обладающий каталитической активностью, отличной от терапевтической активности мутантного EGFr полипептида. В некоторых вариантах изобретения мутантный EGFr полипептид или слитый белок мутантного EGFr может быть связан с N-концевым метионином, который может содействовать экспрессии в прокариотических клетках, таких как *E. coli*.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается слитый белок мутантного PI3K полипептида. В некоторых вариантах изобретения мутантный PI3K полипептид может быть слит с гомологичным полипептидом с образованием гомодимера или с гетерологичным полипептидом с образованием гетеродимера. Типичные гетерологичные полипептиды и пептиды включают, но без ограничения: эпитоп, способствующий детектированию и/или выделению слитого белка; трансмембранный рецепторный белок или его участок, такой как внеклеточный домен, трансмембранный домен или внутриклеточный домен; лиганд или его участок, который связывается с трансмембранным рецепторным белком; фермент или его каталитически активный участок; полипептид, промотирующий олигомеризацию, включая, но без ограничения, домен лейциновой "застёжки-молнии"; полипептид, который повышает стабильность слитого белка, включая, но без ограничения, константную область иммуноглобулина; и полипептид, обладающий каталитической активностью, отличной от терапевтической активности мутантного PI3K полипептида. В некоторых вариантах изобретения мутантный PI3K полипептид или слитый белок мутантного PI3K может быть связан с N-концевым метионином, который может содействовать экспрессии в прокариотических клетках, таких как *E. coll*.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается слитый белок мутантного B-Raf полипептида. В некоторых вариантах изобретения мутантный B-Raf полипептид может быть слит с гомологичным полипептидом с образованием гомодимера или с гетерологичным полипептидом с образованием гетеродимера. Типичные гетерологичные полипептиды и пептиды включают, но без ограничения эпитоп, способствующий детектированию и/или выделению слитого белка; трансмембранный рецепторный белок или его участок, такой как внеклеточный домен, трансмембранный домен или внутриклеточный домен; лиганд или его участок, который связывается с трансмембранным рецепторным белком; фермент или его каталитически активный участок; полипептид, промотирующий олигомеризацию, включая, но без ограничения, домен лейциновой "застёжки-молнии"; полипептид, который повышает стабильность слитого белка, включая, но без ограничения, константную область иммуноглобулина; и полипептид, обладающий каталитической активностью, отличной от терапевтической активности мутантного B-Raf полипептида. В некоторых вариантах изобретения мутантный B-Raf полипептид или слитый белок мутантного B-Raf может быть связан с N-концевым метионином, который может содействовать экспрессии в прокариотических клетках, таких как *E. coli*.

В некоторых вариантах изобретения гетерологичный или гомологичный полипептид слит с амино-концом мутантного EGFr полипептида. В некоторых вариантах изобретения гетерологичный или гомологичный полипептид слит с карбоксиконцом мутантного EGFr полипептида. В некоторых вариантах изобретения один или более гетерологичных или гомологичных полипептидов или пептидов слиты как с амино-, так и с карбоксиконцом мутантного EGFr полипептида. В некоторых вариантах изобретения полипептид слит непосредственного с мутантным EGFr полипептидом. В некоторых вариантах изобретения полипептид слит с мутантным EGFr полипептидом с помощью линкерной или адаптерной молекулы, известной в уровне техники. В некоторых из таких вариантов изобретения линкерная или адаптерная молекула создана таким образом, что она содержит сайт расщепления протеазами, позволяющий разделять слитые полипептиды.

В некоторых вариантах изобретения гетерологичный или гомологичный полипептид слит с амино-концом мутантного PI3K полипептида. В некоторых вариантах изобретения гетерологичный или гомологичный полипептид слит с карбоксиконцом мутантного PI3K полипептида. В некоторых вариантах изо-

бретения один или более гетерологичных или гомологичных полипептидов или пептидов слиты как с амино-, так и с карбоксиконцом мутантного PI3K полипептида. В некоторых вариантах изобретения полипептид слит непосредственного с мутантным PI3K полипептидом. В некоторых вариантах изобретения полипептид слит с мутантным PI3K полипептидом с помощью линкерной или адаптерной молекулы, известной в уровне техники. В некоторых из таких вариантов изобретения линкерная или адаптерная молекула создана таким образом, что она содержит сайт расщепления протеазами, позволяющий разделять слитые полипептиды.

В некоторых вариантах изобретения гетерологичный или гомологичный полипептид слит с амино-концом мутантного B-Raf полипептида. В некоторых вариантах изобретения гетерологичный или гомологичный полипептид слит с карбоксиконцом мутантного B-Raf полипептида. В некоторых вариантах изобретения один или более гетерологичных или гомологичных полипептидов или пептидов слиты как с амино-, так и с карбоксиконцом мутантного B-Raf полипептида. В некоторых вариантах изобретения полипептид слит непосредственного с мутантным B-Raf полипептидом. В некоторых вариантах изобретения полипептид слит с мутантным B-Raf полипептидом с помощью линкерной или адаптерной молекулы, известной в уровне техники. В некоторых из таких вариантов изобретения линкерная или адаптерная молекула создана таким образом, что она содержит сайт расщепления протеазами, позволяющий разделять слитые полипептиды.

#### **Векторы, клетки-хозяева, трансгенные животные и получение и очистка белков**

В некоторых вариантах изобретения предусматривается вектор, содержащий по меньшей мере один полинуклеотид, кодирующий мутантный EGFr полипептид. В некоторых вариантах изобретения мутантный EGFr полипептид содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах изобретения мутантный EGFr полипептид содержит по меньшей мере одну EGFr мутацию, выбранную из: L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A. В некоторых вариантах изобретения вектор представляет собой экспрессирующую вектор (вектор экспрессии).

В некоторых вариантах изобретения предусматривается вектор, содержащий по меньшей мере один полинуклеотид, кодирующий мутантный PI3K полипептид. В некоторых вариантах изобретения мутантный PI3K полипептид содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 и SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах изобретения мутантный PI3K полипептид содержит по меньшей мере одну PI3K мутацию, выбранную из E542K, E545A и H1047L. В некоторых вариантах изобретения вектор представляет собой экспрессирующую вектор (вектор экспрессии).

В некоторых вариантах изобретения предусматривается вектор, содержащий по меньшей мере один полинуклеотид, кодирующий мутантный B-Raf полипептид. В некоторых вариантах изобретения мутантный B-Raf полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20. В некоторых вариантах изобретения мутантный B-Raf полипептид содержит по меньшей мере одну B-Raf мутацию, выбранную из: V542E и K545E. В некоторых вариантах изобретения вектор представляет собой экспрессирующую вектор (вектор экспрессии).

В некоторых вариантах изобретения экспрессирующий вектор может содержать промотор, который распознаётся организмом-хозяином и функционально связывается с нуклеотидной молекулой, кодирующей мутантный EGFr. В некоторых вариантах изобретения нативный или гетерологичный промотор можно использовать в зависимости от клетки-хозяина, используемой для экспрессии и получения заданного белка.

Типичные промоторы для применения с прокариотическими хозяевами включают, но без ограничения, промоторные системы бета-лактамазы и лактозы; щелочной фосфатазы; промоторную систему триптофана (trp); и гибридные промоторы, такие как tac промотор. В некоторых вариантах изобретения можно использовать другие бактериальные промоторы. Последовательности известных бактериальных промоторов опубликованы, это позволяет специалисту в данной области техники лигировать их к заданной(ым) нуклеотидной(ым) последовательности(ям), используя линкеры или адаптеры, необходимые для введения любых заданных сайтов рестрикции.

Подходящие промоторы для применения с дрожжами-хозяевами также хорошо известны в уровне техники. В некоторых вариантах изобретения энхансеры дрожжей, предпочтительно, применяются с промоторами дрожжей. Подходящие промоторы для применения с клетками-хозяевами млекопитающих хорошо известны. Типичные промоторы для применения с клетками-хозяевами млекопитающих включают, но без ограничения, промоторы, полученные из геномов вирусов, таких как вирус полиомы, вирус птичьей оспы, адено-вирус (такой как адено-вирус 2), вирус бычьей папилломы, вирус саркомы птиц, цитомегаловирус, ретровирус, вирус гепатита В и, наиболее предпочтительно, вирус обезьянь (зелёной марьши) 40 (SV40). Типичные промоторы млекопитающих включают, но без ограничения, гетерологичные промоторы млекопитающих. Типичные гетерологичные промоторы млекопитающих включают, но без ограничения, промоторы теплового шока и промотор актина.

Типичные промоторы, которые можно использовать для экспрессии мутантных EGFr полинуклеотидов, включают, но без ограничения, область раннего промотора SV40 (Benoist and Chambon (1981), *Nature*, 290: 304-310); промотор CMV; промотор, содержащийся в 3' длинном концевом повторе вируса саркомы Payса (Yamamoto et al. (1980), *Cell*, 22: 787-97); промотор гена тимидинкиназы вируса простого герпеса (Wagner et al. (1981), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 78: 1444-5); регуляторные последовательности гена металлотионина (Brinster et al. (1982), *Nature*, 296: 39-42); векторы экспрессии прокариот, такие как промотор бета-лактамазы (Villa-Kamaroff et al. (1978), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 75: 3727- 31); и так промотор (DeBoer, et al. (1983), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 80: 21-25).

В некоторых вариантах изобретения энхансерная последовательность может быть включена в вектор для повышения транскрипции в эукариотических клетках-хозяевах. Типичные энхансерные последовательности из генов млекопитающих включают, но без ограничения, глобин, эластазу, альбумин, альфа-фетопротеин и инсулин. В некоторых вариантах изобретения применяют энхансер вируса. Типичные энхансерные последовательности для активации эукариотических промоторов включают, но без ограничения, энхансер SV40, ранний промотор/энхансер цитомегаловируса, энхансер вируса полиомы и энхансеры аденоовирусов. В некоторых вариантах изобретения энхансер может быть сплайсирован в вектор в положение 5' или 3' к кодирующей области полипептида. В некоторых вариантах изобретения энхансер расположен в сайте 5' от промотора. В некоторых вариантах изобретения энхансер расположен в сайте 3' от конца кодирующей области полипептида.

В некоторых вариантах изобретения векторами являются такие векторы, которые совместимы по меньшей мере с одной из клеток-хозяев: бактериальной, насекомого или млекопитающего. Примеры векторов включают, но без ограничения, pCRII, pCR3 и pcDNA3.1 (Invitrogen Company, San Diego, CA), pBSII (Stratagene Company, La Jolla, CA), pET15 (Novagen, Madison, WI), pGEX (Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ), pEGFP-N2 (Clontech, Palo Alto, CA), pETL (BlueBacII; Invitrogen), pDSR-альфа (опубликованная патентная заявка PCT No. WO90/14363) и pFastBacDual (Gibco/BRL, Grand Island, NY).

Примеры векторов включают, но без ограничения, космиды, плазмиды и модифицированные вирусы, совместимые с выбранной клеткой-хозяином. В некоторых вариантах изобретения векторы могут включать плазмиды, в том числе, но без ограничения, производные плазмиды Bluescript® (высококопийная фаг(е)мида на основе ColE1, Stratagene Cloning Systems Inc., La Jolla CA), плазмиды для ПЦР-клонирования, созданные для клонирования Таq-амплифицированных продуктов ПЦР (например, набор TOPO™ TA Cloning® Kit, производные плазмиды PCR2.1®, Invitrogen, Carlsbad, CA), и векторы млекопитающих, дрожжевые или вирусные векторы, такие как бакуловирусная система экспрессии (производные плазмиды pBacPAK, Clontech, Palo Alto, CA). В некоторых вариантах изобретения рекомбинантные молекулы можно вводить в клетки-хозяева с помощью трансформации, трансфекции, инфицирования, электропорации или другими известными методами.

Термин "трансфекция" относится к приобретению клеткой-хозяином вектора экспрессии, вне зависимости от того, экспрессируются ли на самом деле какие-либо кодирующие последовательности. Рядовым специалистам в данной области техники известно множество способов трансфекции, включая, но без ограничения, осаждение с помощью CaPO<sub>4</sub> и электропорацию. В некоторых вариантах изобретения трансфекцию считают успешной, когда в клетке-хозяине наблюдается любой показатель функционирования трансфенированного вектора.

В некоторых вариантах изобретения клетки-хозяева могут быть прокариотическими клетками-хозяевами (такими как *E. coli*) или эукариотическими клетками-хозяевами (такими как клетка дрожжей, клетка насекомого или клетка позвоночного). В некоторых вариантах изобретения прокариотические клетки-хозяева, такие как *E. coli*, продуцируют негликозилированный белок; например негликозилированный shBCMA и негликозилированный shTACI, которые могут иметь преимущество перед гликозилированными эукариотическими молекулами. В некоторых вариантах изобретения клетка-хозяин, будучи культивирована в подходящих условиях, экспрессирует полипептид по изобретению, который можно затем собрать из культуральной среды (если клетка-хозяин секретирует его в среду) или непосредственно из клетки-хозяина, продуцирующей его (если он не секретируется). В некоторых вариантах изобретения при выборе подходящей клетки-хозяина принимают во внимание различные факторы, такие как нужный уровень экспрессии, модификации полипептидов, желательные или необходимые для активности, такие как гликозилирование или фосфорилирование, и/или простота фолдинга (скручивания) в биологически активную молекулу.

Ряд подходящих клеток-хозяев известен в уровне техники и многие имеются в Американской коллекции типовых культур (ATCC), Manassas, VA. Примеры клеток-хозяев включают, но без ограничения, клетки млекопитающих, такие как клетки яичников китайского хомячка (CHO) (ATCC No. CCL61), клетки CHO DHFR (Urlaub et al. (1980), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 4216-20), человеческие эмбриональные почечные клетки (HEK) 293 или 293T (ATCC No. CRL1573) и клетки 3T3 cells (ATCC No. CCL92). Селекция подходящих клеток-хозяев млекопитающих и методы трансформации, культивирования, амплификации, скрининга и продуцирования и очистки продукта известны в уровне техники. Примеры клеток-хозяев включают, но без ограничения линии клеток обезьян COS-1 (ATCC No. CRL1650) и COS-7 (ATCC

No. CRL1651), и линия клеток CV-1 (ATCC No. CCL70). Примеры клеток-хозяев млекопитающих включают, но без ограничения, клеточные линии приматов и клеточные линии грызунов, включая трансформированные линии клеток. Примеры клеток-хозяев включают, но без ограничения, нормальные диплоидные клетки, клеточные штаммы, полученные из *in vitro* культуры первичной ткани, клеточные линии стволовых клеток и первичные эксплантаты. В некоторых вариантах изобретения клетки-кандидаты могут быть генотипически дефицитными по гену селекции, или могут содержать доминантный ген селекции. Примеры клеток-хозяев включают, но без ограничения, клетки мышиной нейробластомы N2A, клетки HeLa, мышиные L-929 клетки, 3T3 линии Swiss, Balb-c или NIH мышей, клеточные линии хомяка BNK или НАК, имеющиеся в Американской коллекции типовых культур, Manassas, VA). Каждая из этих клеточных линий известна и доступна специалистам в области экспрессии белков.

В некоторых вариантах изобретения клетки-хозяева могут быть бактериальными клетками. Примеры бактериальных клеток включают, но без ограничения, различные штаммы *E. coli* (например, HB101, (ATCC No. 33694) DH5a, DH10 и MC1061 (ATCC No. 53338)). Примеры клеток-хозяев включают, но без ограничения, различные штаммы *Pseudomonas* spp., *B. subtilis*, других *Bacillus* spp., и *Streptomyces* spp.

Многие штаммы клеток дрожжей, известные специалистам в данной области техники, также доступны в качестве клеток-хозяев для экспрессии полипептидов. В некоторых таких вариантах изобретения используются продажные системы экспрессии, например, система экспрессии *Pichia Expression System* (Invitrogen, San Diego, CA), в соответствии с инструкциями производителя. В некоторых вариантах изобретения такая система основана на пре-про-альфа последовательности для управления экспрессией. В некоторых вариантах изобретения транскрипция инсера (вставки) запускается промотором алкоголь оксидазы (AOX1) при индукции метанолом. В некоторых вариантах изобретения клетка-хозяин может представлять собой *Saccharomyces cerevisiae*.

В некоторых вариантах изобретения в качестве клеток-хозяев могут использоваться системы растительной клетки. В некоторых таких вариантах изобретения системы используются растительной клетки, трансфенированной при использовании экспрессирующих векторов вирусов (например, вирус мозаики цветной капусты, CaMV или вирус табачной мозаики).

В некоторых вариантах изобретения полинуклеотид, кодирующий мутантный EGFr полипептид, мутантный PI3K полипептид и/или мутантный B-Raf полипептид, клонируют в экспрессирующую вектор бакуловируса, такой как pVL1393 (PharMingen, San Diego, CA). В некоторых вариантах изобретения такой вектор можно использовать в соответствии с указаниями производителя (PharMingen) для инфицирования клеток *Spodoptera frugiperda* в sF9 в безбелковых средах и для продуцирования рекомбинантного полипептида. В некоторых вариантах изобретения мутантный EGFr полипептид, мутантный PI3K полипептид и/или мутантный B- Raf полипептид очищают и концентрируют из таких сред на колонке с гепарин-сефарозой (Pharmacia).

В некоторых вариантах изобретения в качестве клеток-хозяев могут использоваться системы клеток насекомого. Некоторые такие системы описаны, например, в Kitts et al. (1993), Biotechniques, 14: 810-7, Lucklow(1993), Curr. Opin. Biotechnol, 4: 564-72, и Lucklow et al. (1993), J. Virol, 67: 4566-79. Примеры клеток насекомых включают, но без ограничения, Sf-9 и Hi5 (Invitrogen, Carlsbad, CA).

В некоторых вариантах изобретения трансформацию или трансфекцию полинуклеотида, кодирующего мутантный EGFr полипептид, мутантный PI3K полипептид и/или мутантный B-Raf полипептид в выбранную клетку-хозяина можно осуществлять общеизвестными методами, включая такие методы как применение хлористого кальция, электропорация, микроинъекция, липофекция или метод с DEAE-декстраном. В некоторых вариантах изобретения выбранный метод частично зависит от типа используемой клетки-хозяина. Эти методы и другие подходящие методы хорошо известны специалистам и представлены, например, в Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)).

Клетки-хозяева, содержащие (введённые трансформацией или трансфекцией) экспрессирующую вектор, кодирующий мутантный EGFr полипептид, мутантный PI3K полипептид и/или мутантный B-Raf полипептид, можно культивировать, используя стандартные среды, хорошо известные опытным специалистам. В некоторых вариантах изобретения среды могут содержать все питательные вещества, необходимые для роста и жизнеспособности клеток. В некоторых вариантах изобретения клетки *E. coli* можно культивировать в бульоне Лурия (LB) и/или в среде Terrific Broth (TB). Примеры сред для культивирования эукариотических клеток включают, но без ограничения, среды RPMI1640, MEM, DMEM, каждая из которых может быть дополнена сывороткой и/или факторами роста в соответствии с конкретной культивируемой клеточной линией. В некоторых вариантах изобретения клетки насекомого можно культивировать в среде Грейса, дополненной дрожжевым экстрактом, гидролизатом лактальбумина и/или фетальной телячьей сывороткой.

В некоторых вариантах изобретения в качестве дополнения к средам добавляют антибиотик или другое соединение, пригодное для селективного роста трансфенированных или трансформированных клеток. В некоторых вариантах изобретения соединение для применения выбирают с учётом селективного маркерного элемента, присутствующего на плазмиде, с помощью которой была трансформирована клетка-хозяин. В некоторых вариантах изобретения, в которых селективный маркерный элемент несёт

устойчивость к канамицину, соединением, добавляемым к культуральной среде, является канамицин. Примеры соединений для селективного роста включают, но без ограничения, ампициллин, тетрациклин и неомицин.

В некоторых вариантах изобретения количество мутантного EGFr полипептида, мутантного PI3K полипептида и/или мутантного B-Raf полипептида, продуцированного в клетке-хозяине, можно оценивать стандартными методами, известными в уровне техники. Примеры методов включают, но без ограничения, Вестерн-блот анализ, электрофорез в SDS в полиакриламидном геле, электрофорез в неденатурирующем геле, разделение методом ВЭЖХ, иммуноопреципитацию и анализ активности.

В некоторых вариантах изобретения мутантные EGFr полипептиды, мутантные PI3K полипептиды и/или мутантные B-Raf полипептиды, которые экспрессируются в прокариотических клетках-хозяевах, могут присутствовать в растворимом виде либо в периплазматическом пространстве, либо в цитоплазме, или в нерастворимом виде как часть внутриклеточных тел включения. В некоторых вариантах изобретения мутантные EGFr полипептиды, мутантные PI3K полипептиды и/или мутантные B-Raf полипептиды могут экстрагироваться из клетки-хозяина любым стандартным методом, известным специалистам. В некоторых вариантах изобретения клетки-хозяева могут лизироваться с целью высвобождения содержащего периплазмы/цитоплазмы френч-прессом, гомогенизацией и/или ультразвуком с последующим центрифугированием.

В некоторых вариантах изобретения растворимые формы мутантных EGFr полипептидов, мутантных PI3K полипептидов и/или мутантных B-Raf полипептидов, либо присутствующие в цитоплазме, либо высвобождающиеся из периплазматического пространства, можно дополнительно очищать методами, известными в уровне техники. В некоторых вариантах изобретения мутантные EGFr полипептиды, мутантные PI3K полипептиды и/или мутантные B-Raf полипептиды высвобождаются из бактериального периплазматического пространства методами осмотического шока.

Если мутантный EGFr полипептид, мутантный PI3K полипептид и/или мутантный B-Raf полипептид образует тела включения, они часто могут связываться с внутренней и/или наружной клеточными мембранами и, следовательно, после центрифугирования, в основном находятся в материале осадка (пеллет). В некоторых вариантах изобретения материал осадка можно затем обрабатывать при экстремальных значениях pH или хаотропным агентом, таким как детергент, гуанидин, производные гуанидина, мочевина или производные мочевины в присутствии восстановителя, такого как дитиотреитол, при щелочном pH, или трискарбоксиэтилfosфина при кислом pH, для высвобождения, разрушения и солюбилизации тел(ец) включения. В некоторых вариантах изобретения мутантный EGFr полипептид, мутантный PI3K полипептид и/или мутантный B-Raf полипептид можно затем анализировать, применяя гель-электрофорез, иммуноопреципитацию и т.п.. В некоторых вариантах изобретения мутантный EGFr полипептид, мутантный PI3K полипептид и/или мутантный B-Raf полипептид можно выделять традиционными методами, такими как методы, представленные ниже и в Marston et al. (1990), Meth. Enz., 182: 264-75.

В некоторых вариантах изобретения мутантный EGFr полипептид, мутантный PI3K полипептид и/или мутантный B-Raf полипептид после выделения может быть биологически неактивным. В некоторых вариантах изобретения для восстановления биологической активности можно применять методы "рефолдинга" или превращения структуры полипептида в третичную и образования дисульфидных связей. В некоторых вариантах изобретения биологическую активность можно восстанавливать обработкой солюбилизированного полипептида, обычно, при значении pH выше 7, хаотропом с конкретной концентрацией. Хаотроп выбирают совершенно так же, как для солюбилизации тел(ец) включения, но, в некоторых вариантах изобретения, хаотроп применяют в более низкой концентрации, и необязательно применяют те же хаотропы, что и для солюбилизации. В некоторых вариантах изобретения раствор для рефолдинга/окисления также содержит партнёр-восстановитель или партнёр-восстановитель плюс его окисленная форма в специальном соотношении для того, чтобы создать конкретный редокс-потенциал, способствующий перегруппировке дисульфидных связей с образованием в белке дисульфидного(ых) мостика(ов). Примеры редокс-пар включают, но без ограничения, цистеин/цистамин, глутатион (GSH)/дитиобис GSH, хлорид меди, дитиотреитол(DTT)/дитиан DTT и 2-меркаптоэтанол(bME)/дитиоб(ME). В некоторых вариантах изобретения для повышения эффективности рефолдинга можно использовать или может быть необходим сорастворитель, и примеры сорастворителей (сопартнёров), применяемые для этой цели, включают, но без ограничения, глицерин, полиэтиленгликоль различной молекулярной массы, аргинин и родственные молекулы.

В некоторых вариантах изобретения мутантные EGFr полипептиды, мутантные PI3K полипептиды и/или мутантные B-Raf полипептиды можно получать синтетическими химическими методами. В некоторых вариантах изобретения метод химического синтеза может включать твердофазный пептидный синтез. В некоторых вариантах изобретения в методах химического синтеза могут использоваться методы, известные в уровне техники, такие, которые представлены в Merrifield et al. (1963), J. Am. Chem. Soc, 85: 2149; Houghten et al. (1985), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 5132; и Stewart and Young (1984), Solid Phase Peptide Synthesis, Pierce Chemical Co., Rockford, IL. В некоторых вариантах изобретения полипептиды можно синтезировать с метионином или без метионина на аминоконце. В некоторых вариантах изобретения синтезированные химическими методами мутантные EGFr полипептиды, мутантные PI3K

полипептиды и/или мутантные B-Raf полипептиды можно окислять методами, представленными в этих ссыльных материалах, с образованием дисульфидных мостиков. В некоторых вариантах изобретения полученные таким образом мутантные EGFr полипептиды, мутантные PI3K полипептиды и/или мутантные B-Raf полипептиды сохраняют по меньшей мере одну биологическую активность, ассоцииированную с нативным или полученным методами рекомбинантной ДНК мутантным EGFr полипептидом, мутантным PI3K полипептидом и/или мутантным B-Raf полипептидом.

В некоторых вариантах изобретения для экспрессии мутантных EGFr полипептидов, мутантных PI3K полипептидов и/или мутантных B-Raf полипептидов можно использовать трансгенных животных. В некоторых вариантах изобретения можно использовать трансгенное млекопитающее животное (например, корову или козу) и получать гликозилированный мутантный EGFr полипептид, гликозилированный мутантный PI3K полипептид и/или гликозилированный мутантный B-Raf полипептид в молоке животного. В некоторых вариантах изобретения для получения гликозилированного мутантного EGFr полипептида, гликозилированного мутантного PI3K полипептида и/или гликозилированного мутантного B-Raf полипептида можно использовать растения, известные в уровне техники.

В некоторых вариантах изобретения мутантный EGFr полипептид очищают до практически чистого состояния. В некоторых вариантах изобретения мутантный PI3K полипептид очищают до практически чистого состояния. В некоторых вариантах изобретения мутантный B-Raf полипептид очищают до практически чистого состояния. Специалистам в данной области техники известны конкретные методы очистки белков. В некоторых вариантах изобретения очистка белка включает предварительное отделение полипептидных фракций от неполипептидных фракций. В некоторых вариантах изобретения полипептиды очищают методами хроматографии и/или электрофореза. Примеры методов очистки включают, но без ограничения, преципитацию (осаждение) сульфатом аммония; ПЭГ-преципитацию; иммунопреципитацию; тепловую (термическую) денатурацию с последующим центрифугированием; хроматографию, включая, но без ограничения, аффинную хроматографию (например, на протеин-А-сефарозе), ионообменную хроматографию, эксклюзионную хроматографию и обращённо-фазовую хроматографию; гель-фильтрацию; хроматографию на гидроксилапатите; изоэлектрическое фокусирование; электрофорез в поликариламидном геле; и комбинации этих и других методов. В некоторых вариантах изобретения полипептиды очищают быстрой жидкостной хроматографией белков или жидкостной хроматографией высокого давления (ЖХВЭ). В некоторых вариантах изобретения стадии очистки можно изменять или некоторые стадии можно опускать и всё равно способ остаётся подходящим для получения практически чистого полипептида.

В некоторых вариантах изобретения мутантный EGFr полипептид, мутантный PI3K полипептид и/или мутантный B-Raf полипептид можно получать с одной или более аффинных меток, таких как гексагистидин или другой малый пептид, такой как FLAG (Eastman Kodak Co., New Haven, CT) или мтс (Invitrogen), по карбоксильному или по аминоконцу, и очищать в одну стадию на аффинной колонке. В некоторых вариантах изобретения полигистидин с высокой аффинностью и специфичностью связывается с никелем, поэтому для очистки меченных полигистидином партнёров по специальному связыванию можно использовать колонку для никель-аффинной хроматографии (такую как Qiagen®). См., например, Ausubel et al., eds. (1993), Current Protocols in Molecular Biology, Section 10.11.8, John Wiley & Sons, New York. В некоторых вариантах изобретения можно использовать более одной стадии очистки.

В некоторых вариантах изобретения рассчитывают степень очистки полипептидного препарата. Специалистам в данной области техники известны конкретные методы расчёта степени очистки. Некоторые типичные способы включают, но без ограничения, определение специфической связывающей активности препарата и оценку количества полипептида в препарате методом SDS/PAGE. Некоторые типичные способы оценки степени очистки полипептидного препарата включают расчёт связывающей активности препарата и сравнение её со связывающей активностью начального экстракта. В некоторых вариантах изобретения результаты такого расчёта выражаются как "кратность очистки". Единицы, применяемые для того, чтобы представить величину связывающей активности, зависят от конкретного анализа.

В некоторых вариантах изобретения полипептид очищают частично. В некоторых вариантах изобретения частичную очистку можно проводить, используя меньше стадий или применяя другие формы той же общей схемы очистки. Например, в некоторых вариантах изобретения катионообменная колоночная хроматография на ЖХВЭ хроматографе обычно даёт более высокую "кратность очистки", чем тот же метод с применением системы хроматографии низкого давления. В некоторых вариантах изобретения способы, дающие более низкую степень очистки, могут способствовать более высокому общему выходу полипептида и сохранению связывающей активности полипептида.

В некоторых примерах электрофоретическая миграция полипептида может меняться, иногда заметно, в различных условиях SDS/PAGE. См., например, Capaldi et al. Biochem. Biophys/Res Comm, 16: 425 (1977). Понятно, что в различных условиях электрофореза средние (кажущиеся) молекулярные массы очищенного или частично очищенного полипептида могут быть различными.

#### **Трансгенные животные**

В некоторых вариантах изобретения предусматривается трансгенные животные, содержит один или более полинуклеотидов, кодирующие один или более мутантных EGFr полипептидов, один или более

мутантных PI3K полипептидов и/или один или более мутантных B-Raf полипептидов. В некоторых вариантах изобретения трансгенные животные включают, но без ограничения, грызунов, таких как мыши или крысы, кроликов, коз, овец и других сельскохозяйственных животных. Некоторых трансгенных животных можно получать общеизвестными методами, включая, но без ограничения, методы, описанные в патенте США № 5489743 и в Международной патентной заявке WO 94/28122.

В некоторых вариантах изобретения для создания трансгенных животных можно использовать области транскрипционного контроля животных, которые проявляют тканевую специфичность. Типичные области транскрипционного контроля для применения в случае тканеспецифической экспрессии в трансгенных животных включают, но без ограничения контрольную область гена эластазы I, активную в панкреатических ацинарных клетках (Swift et al. (1984), Cell, 38: 639-46; Ornitz et al. (1986), Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50: 399-409; MacDonald (1987), Hepatology, 7: 425-515); контрольную область гена инсулина, активную в панкреатических бета клетках (Hanahan (1985), Nature, 315: 115-122); контрольную область гена иммуноглобулина, активную в лимфоидных клетках (Grosschedl et al. (1984), Cell, 38: 647-58; Adames et al. (1985), Nature, 318: 533-8; Alexander et al. (1987), Mol. Cell. Biol., 7: 1436-44); контрольную область вируса опухоли молочной железы мышей, активную в клетках яичек, молочной железы, лимфоидных и тучных клетках (Leder et al. (1986), Cell, 45: 485-95); контрольную область гена альбумина, активную в печени (Pinkert et al. (1987), Genes and Devel., 1: 268-76); контрольную область гена альфа-фетопротеина, активную в печени (Krumlauf et al. (1987), Mol. Cell. Biol., 5: 1639-48; Hammer et al. (1987), Science, 235: 53-58); контрольную область гена альфа-1-антитрипсина, активную в печени (Kelsey et al. (1987), Genes and Devel., 1: 161-171); контрольную область гена бета-глобина, активную в миелоидных клетках (Mogram et al. (1985), Nature, 315: 338-340; Kollias et al. (1986), Cell, 46: 89-94); контрольную область гена основного белка миелина, активную в олигодендроцитах в мозге (Readhead et al. (1987), Cell, 48: 703-712); контрольную область гена лёгкой цепи-2 миозина, активную в скелетных мышцах (Sani (1985), Nature, 314: 283-286); и контрольную область гена гонадотропин-высвобождающего гормона, активную в гипоталамусе (Mason et al. (1986), Science, 234: 1372-8).

В некоторых вариантах изобретения предусматривается животное, у которого разорван (т.е. "нокаутирован") полинуклеотид, кодирующий EGFr полипептид дикого типа, и заменён одним или более полинуклеотидов, кодирующих мутантный EGFr полипептид, так что уровень экспрессии EGFr полипептида дикого типа значительно снижается или полностью аннулируется в организме животного, и в его организме экспрессируется мутантный EGFr полипептид. В некоторых таких вариантах изобретения животных могут получать, используя такие методы и приёмы, которые описаны в патенте США 5557032, или другие методы, хорошо известные в уровне техники. В некоторых вариантах изобретения предусматривается животное, у которого модулируется активность промотора в отношении одного или более мутантных EGFr полипептидов (например, с помощью известных в уровне техники методов гомологичной рекомбинации) с целью изменения уровня экспрессии одного или более мутантных EGFr полипептидов. В некоторых таких вариантах изобретения уровень экспрессии мутантного EGFr полипептида повышается. В некоторых таких вариантах изобретения уровень экспрессии мутантного EGFr полипептида понижается.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается животное, у которого разорван (т.е. "нокаутирован") полинуклеотид, кодирующий PI3K полипептид дикого типа, и заменён одним или более полинуклеотидов, кодирующих мутантный PI3K полипептид, так что уровень экспрессии PI3K полипептида дикого типа значительно снижается или полностью аннулируется в организме животного, и в его организме экспрессируется мутантный PI3K полипептид. В некоторых таких вариантах изобретения животных могут получать, используя такие методы и приёмы, которые описаны в патенте США 5557032, или другие методы, хорошо известные в уровне техники. В некоторых вариантах изобретения предусматривается животное, у которого модулируется активность промотора в отношении одного или более мутантных PI3K полипептидов (например, с помощью известных в уровне техники методов гомологичной рекомбинации) с целью изменения уровня экспрессии одного или более мутантных PI3K полипептидов. В некоторых таких вариантах изобретения уровень экспрессии мутантного РБК полипептида повышается. В некоторых таких вариантах изобретения уровень экспрессии мутантного РБК полипептида понижается.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается животное, у которого разорван (т.е. "нокаутирован") полинуклеотид, кодирующий B-Raf полипептид дикого типа, и заменён одним или более полинуклеотидов, кодирующих мутантный B-Raf полипептид, так что уровень экспрессии B-Raf полипептида дикого типа значительно снижается или полностью аннулируется в организме животного, и в его организме экспрессируется мутантный B-Raf полипептид. В некоторых таких вариантах изобретения животных могут получать, используя такие методы и приёмы, которые описаны в патенте США 5557032, или другие методы, хорошо известные в уровне техники. В некоторых вариантах изобретения предусматривается животное, у которого модулируется активность промотора в отношении одного или более мутантных B-Raf полипептидов (например, с помощью известных в уровне техники методов гомологичной рекомбинации) с целью изменения уровня экспрессии одного или более мутантных B-Raf полипептидов. В некоторых таких вариантах изобретения уровень экспрессии мутантного B-Raf полипептида



или предупреждать связывание одного или более специфических связывающих агентов (агентов для специфического связывания) с мутантным B-Raf полипептидом. В некоторых вариантах изобретения определяют способность предполагаемого лекарства повышать связывание одного или более специфических связывающих агентов (агентов для специфического связывания) с мутантным B-Raf полипептидом. В некоторых вариантах изобретения определяют способность предполагаемого лекарства уменьшать интенсивность заболевания или состояния, связанного с мутантным B-Raf полипептидом. В некоторых вариантах изобретения определяют способность предполагаемого лекарства уменьшать интенсивность рака, связанного с мутантным B-Raf полипептидом.

#### **Специфические связывающие агенты (агенты для специфического связывания) и антитела**

В некоторых вариантах изобретения предусматривается агент для специфического связывания с мутантным EGFr полипептидом. В некоторых вариантах изобретения предусматривается агент для специфического связывания с мутантным PI3K полипептидом. В некоторых вариантах изобретения предусматривается агент для специфического связывания с мутантным B-Raf полипептидом. В некоторых таких вариантах изобретения специфические связывающие агенты представляют собой антитела или их антиген-связывающие фрагменты.

В некоторых вариантах изобретения моноклональные антитела можно получать методом гибридом, впервые описанным Kohler et al., Nature, 256: 495 (1975). В некоторых вариантах изобретения моноклональные антитела можно получать методами рекомбинантной ДНК (патент США 4816567).

В некоторых вариантах изобретения, относящихся к методу гибридом, мышь или другое подходящее животное-хозяина, включая, но без ограничения, хомяка или макака, иммунизируют таким образом, чтобы извлечь лимфоциты, которые продуцируют или способны продуцировать антитела, специфически связывающиеся с белком, применяемым для иммунизации. В некоторых вариантах изобретения лимфоциты могут быть иммунизированы *in vitro*. В некоторых вариантах изобретения лимфоциты, или лимфоциты, обогащенные В клетками, сливают с клетками миеломы в модуле для слияния клеток в электрическом поле или применяя подходящий фузогенный (сливающий) агент, такой как полиэтиленгликоль, с образованием гибридомной клетки (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp.59-103, [Academic Press, 1996]).

В некоторых вариантах изобретения гибридомные клетки засевают и выращивают в подходящей культуральной среде, которая предпочтительно содержит одно или более веществ, ингибирующих рост или выживание неслитых, родительских клеток миеломы. В некоторых вариантах изобретения, если в родительских миеломных клетках отсутствует фермент гипоксантин гуанин фосфорибозилтрансфераза (HGPRT или HPRT), культуральная среда для гибридом обычно включает гипоксантин, аминоптерин и тимидин (среда HAT), это вещества, которые предупреждают рост HGPRT-дефицитных клеток.

В некоторых вариантах изобретения выбирают такие миеломные клетки, которые эффективно сливаются, поддерживают устойчивое продуцирование высокого уровня антител в выбранных антителопродуцирующих клетках и восприимчивы к среде, такой как среда HAT. Типичные линии миеломных клеток включают, но без ограничения, линии клеток мышиной миеломы, такие как клетки опухолей мышей MOP-21 и MC-11, имеющиеся в Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, California USA, и SP-2 или X63-Ag8-653 клетки, имеющиеся в Американской коллекции типовых культур, Rockville, Maryland USA. В некоторых вариантах изобретения для продуцирования человеческих антител используют линии клеток человеческой миеломы и/или гетеромиеломы мышь-человечек (Kozbor, J. Immunol. 133: 3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63, Marcel Dekker, Inc., New York, [1987]).

В некоторых вариантах изобретения культуральную среду, в которой выращивают гибридомные клетки, анализируют на продуцирование моноклональных антител, специфических к антигену. В некоторых вариантах изобретения специфичность связывания моноклональных антител, продуцированных гибридомными клетками, определяют иммунопреципитацией или *in vitro* анализом связывания. Примеры анализов связывания включают, но без ограничения, радиоиммуноанализ (RLA), твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и анализ Скетчарда по Munson et al., Anal. Biochem. 107: 220 (1980).

В некоторых вариантах изобретения после того, как идентифицированы гибридомные клетки, которые продуцируют антитела заданной специфичности, аффинности и/или активности, клетки можно субклонировать методом ограниченных разведений и выращивать стандартными методами (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp.59-103, Academic Press, 1996). Примеры культуральных сред для этой цели включают, но без ограничения, среду DMEM и RPMI-1640. В некоторых вариантах изобретения гибридомные клетки можно выращивать *in vivo* в виде асцитных опухолей у животного.

В некоторых вариантах изобретения моноклональные антитела, секретированные субклонами, соответствующим образом выделяют из культуральной среды, асцитной жидкости или сыворотки традиционными методами очистки иммуноглобулинов, например, такими как разделение на протеин A-сефарозе, хроматографией на гидроксилапатите, гель-электрофорезом или аффинной хроматографией.

В некоторых вариантах изобретения полинуклеотид, кодирующий моноклональные антитела, легко выделять и секвенировать традиционными методами (например, с применением олигонуклеотидных зондов, способных специфически связываться с генами, кодирующими тяжёлые и лёгкие цепи монокло-

нальных антител). В некоторых таких вариантах изобретения гибридомные клетки служат в качестве предпочтительного источника такого полинуклеотида. В некоторых вариантах изобретения выделенный полинуклеотид можно помещать в экспрессирующие векторы. В некоторых таких вариантах изобретения экспрессирующие векторы трансферируют в клетки-хозяева с целью синтеза моноклональных антител в рекомбинантных клетках-хозяевах. Примеры клеток-хозяев включают, но без ограничения, клетки *E. coli*, клетки COS зелёной мартышки, клетки яичников китайского хомячка (CHO) или клетки миеломы, которые иначе не продуцируют иммуноглобулиновый белок. В некоторых вариантах изобретения полинуклеотид может модифицироваться, например, ковалентным связыванием с последовательностью, кодирующей иммуноглобулин, целой или части последовательности, кодирующей неиммуноглобулиновый полипептид, при этом образуется "химерное" или "гибридное" антитело.

В некоторых вариантах изобретения неиммуноглобулиновые полипептиды заменяются на константные домены антитела. В некоторых вариантах изобретения неиммуноглобулиновые полипептиды заменяются на один антиген-связывающий сайт вариабельных доменов антитела с образованием химерного бивалентного антитела, содержащего один антиген-связывающий сайт, обладающий специфичностью к целевому антигену, и другой антиген-связывающий сайт, обладающий специфичностью к другому антигену.

В некоторых вариантах изобретения химерные или гибридные антитела можно получать *in vitro*, используя методы, известные в химии синтетических белков, включая, но без ограничения, методы с применением сшивящих агентов. В некоторых таких вариантах изобретения можно создавать иммунотоксины по реакции дисульфидного обмена или с образованием тиоэфирной связи. Примеры реагентов для этой цели включают, но без ограничения, иминотиолат и метил-4-меркаптобутирилат.

В некоторых вариантах изобретения предусматриваются человеческие антитела к целевому антигену. В некоторых вариантах изобретения гибридомную технологию применяют для создания человеческих антител с использованием в качестве партнёров по слиянию гетеромиелом (человек x мышь гибридных миелом) (см., например, Kozbor, J. Immunol. 133: 3001 (1984); Brodeur, et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp.51-63, Marcel Dekker, Inc., New York, 1987). В некоторых вариантах изобретения клетки, секрецииющие человеческие антитела, можно иммортализовать, инфицируя вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ, EBV) (James and Bell, J. Immunol. Methods 100: 5-40 [1987]). В некоторых вариантах изобретения иммортализация человеческих В клеток достигается введением определённой комбинации трансформирующих генов (Harm et al., Nature 400: 464-468 [1999]).

В некоторых вариантах изобретения для получения человеческих антител используют трансгенные животные (например, мыши), способные, после иммортализации, продуцировать спектр человеческих антител, не продуцируя эндогенный иммуноглобулин (см., например, Jakobovits et al., Nature 362: 255-258 [1993]; Lonberg and Huszar, Int. Rev. Immunol. 13: 65- 93 [1995]; Fishwild et al., Nat. Biotechnol. 14: 845-851 [1996]; Mendez et al., Nat. Genet. 15: 146-156 [1997]; Green, J. Immunol Methods 231: 11-23 [1999]; Tomizuka et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 722-727 [2000]; обзор в Little et al., Immunol. Today 21: 364-370 [2000]). Было описано, что гомозиготная делеция гена соединительной области тяжёлой цепи ( $J_H$ ) антитела у химерных и зародышевой линии мутантных мышей приводит к полному ингибированию продуцирования эндогенос енного антитела (Jakobovits et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 2551-2555 [1993]). Перенос спектра генов зародышевого человеческого иммуноглобулина в таких зародышевой линии мутантных мышей приводит к продуцированию человеческих антител при антигенной стимуляции (Jakobovits et al., Nature 362: 255- 258 [1993]).

Mendez et al. (Nature Genetics 15: 146-156 [1997]) получили линию трансгенных мышей, названных "Xenomouse® II", которые, при антигенной стимуляции, генерируют высокоаффинные полностью человеческие антитела. Это достигается интеграцией локусов с большим числом оснований человеческой тяжёлой цепи и лёгкой цепи зародышевой линии в мышь с делецией в эндогенном  $J_H$  сегменте. Мышь Xenomouse® II включает локус человеческой тяжёлой цепи из 1020 т.н.о., содержащий около 66  $V_H$  генов, целые  $D_H$  и  $J_H$  области и три различных константных области ( $\mu$ ,  $\delta$  и  $\gamma$ ), а также включает 800 т.н.о. человеческого к локусу, содержащего 32 гена  $V_{\kappa}$ ,  $J_{\kappa}$  сегмента и  $C_{\kappa}$  гена. В некоторых вариантах изобретения антитела, продуцированные в этих мышах, во всех отношениях очень напоминают антитела человека, включая реаранжировку, сборку и спектр генов. В некоторых вариантах изобретения человеческие антитела экспрессируются преимущественно по сравнению с эндогенными антителами вследствие делеции в эндогенном  $J_H$  сегменте, которая предупреждает реаранжировку гена в мышином локусе.

В некоторых вариантах изобретения трансгенное животное, содержащее гены человеческого иммуноглобулина (например, Xenomouse® II (Abgenix, Inc.)), могут быть иммунизированы антигеном, представляющим особый интерес, таким как мутантный EGFr полипептид, мутантный PI3K полипептид и/или мутантный B-Raf полипептид. В некоторых вариантах изобретения сыворотки этих иммунизированных животных подвергают скринингу на реактивность антител против первичного антигена. В некоторых вариантах изобретения лимфоциты выделяют из лимфатических узлов или клеток селезёнки, и их далее можно обогащать. В клетками селекцией CD138-негативных и CD19+ клеток. В некоторых вариантах изобретения такие В клеточные культуры (BCC) сливают с клетками миеломы, получая гибридомы,

подробно описанные выше. В некоторых вариантах изобретения такие культуры В клеток подвергают дополнительному скринингу на реактивность против первичного антигена. Такой скрининг включает, но без ограничения, ELISA, конкурентный анализ с известными антителами, которые связывают нужный антиген, и *in vitro* связывание с транзиторно трансфенированными СНО клетками, экспрессирующими антиген. В некоторых вариантах изобретения единичные В клетки, секрецииющие нужные антитела, идентифицируются с помощью специфического анализа на гемолитические бляшки. В некоторых вариантах изобретения клетки, нацеленные на лизис, представляют собой эритроциты овцы (SRBC), покрытые антигенами. В некоторых таких вариантах изобретения образование бляшек указывает на специфический опосредованный антигеном лизис клеток-мишеней и, тем самым, на присутствие культуры В клеток, секрецииющих нужный иммуноглобулин и комплемент. В некоторых таких вариантах изобретения единичную антиген-специфическую плазматическую клетку в центре бляшки можно выделить и использовать для выделения мРНК.

В некоторых вариантах изобретения полинуклеотид, кодирующий вариабельную область секрецииированного антитела, можно клонировать методом ПЦР обратной транскриптазой. В некоторых вариантах изобретения клонированный полинуклеотид далее встраивают в подходящий экспрессирующий вектор, такой как векторная кассета, такая как пкДНК (pcDNA) или вектор пкДНК, содержащий константные домены тяжёлой и лёгкой цепи иммуноглобулина. В некоторых вариантах изобретения полученный вектор трансфицируют в клетки-хозяева (т.е. СНО клетки) и культивируют в традиционных питательных средах, подходящих для индукции промоторов, селекции трансформантов или амплификации генов, кодирующих заданные последовательности.

В некоторых вариантах изобретения технологию фагового дисплея используют для получения человеческих антител и фрагментов антител *in vitro* с помощью спектра генов вариабельного (V) домена иммуноглобулина иммунизированных доноров (см., например, McCafferty et al., Nature 348: 552-553 [1990]; обзор в Kipriyanov and Little, Mol Biotechnol. 12: 173-201 [1999]; Hoogenboom and Chames, Immunol. Today 21: 371-378 [2000]). В некоторых вариантах изобретения гены V домена антитела клонируют в рамке считывания в ген либо основного, либо минорного оболочечного белка нитевидного бактериофага, такого как M13 или fd, и визуализируют в виде функциональных фрагментов антитела на поверхности фаговой частицы. В некоторых вариантах изобретения нитевидная частица содержит копию одноцепочечной ДНК фагового генома, а селекции на основании функциональных свойств антитела также приводят к селекции гена, кодирующего антитело, проявляющее эти свойства. Фаговый дисплей можно осуществлять в различных форматах, включая, но без ограничения, форматы, определённые в следующих документах: Johnson and Chiswell, Current Opinion in Structural Biology 3: 564- 571 [1993]; Winter et al., Annu. Rev. Immunol. 12: 433-455 [1994]; Dall'Acqua and Carter, Curr. Opin. Struct. Biol. 8: 443-450 [1998]; и Hoogenboom and Chames, Immunol. Today 21: 371-378 [2000]. Источники сегментов V-гена для фагового дисплея включают, но без ограничения, малую статистическую (случайную) комбинаторную библиотеку V генов из селезёнки иммунизированной мыши (Clackson et al., (Nature 352: 624-628 [1991]) и набор V генов неиммунизированных человеческих доноров (Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1991), или Griffiths et al., EMBO J. 12: 725-734 (1993)).

В некоторых вариантах изобретения при естественном иммунном ответе гены антитела аккумулируют мутации с высокой скоростью (соматическая гипермутация). В некоторых вариантах изобретения ряд введённых изменений придаёт повышенную аффинность. В некоторых вариантах изобретения высокоаффинный поверхностный иммуноглобулин, предпочтительно, реплицируется и дифференцируется в процессе последующей антигенной стимуляции. В некоторых вариантах изобретения этот естественный процесс можно имитировать, используя метод, называемый "перетасовкой цепи" ("chain shuffling") (Marks et al., Bio/Technol. 10: 779-783 [1992]). В некоторых вариантах изобретения аффинность "первичных" человеческих антител, полученных фаговым дисплеем, можно повысить последовательной заменой генов V области тяжёлой и лёгкой цепей набором природных вариантов (спектром) генов V домена, полученных от неиммунизированных доноров, что способствует продуцированию антител и фрагментов антител с аффинностью в нМ интервале. В некоторых вариантах изобретения конструируют очень большой спектр фаговых антител (также называемый "родоначальницей-всех-библиотек"), описанный Waterhouse et al., Nucl. Acids Res. 21: 2265-2266 (1993). В некоторых вариантах изобретения высокоаффинное человеческое антитело выделяют непосредственно из большой фаговой библиотеки (см., например, Griffiths et al., EMBO J. 13Ж 3245-3260 (1994)). В некоторых вариантах изобретения для получения человеческих антител из антител грызунов, когда аффинности и специфичности человеческого антитела и исходного антитела грызуна аналогичны, можно использовать перетасовку генов. В некоторых таких вариантах изобретения ген V домена тяжёлой или лёгкой цепи антител грызунов, полученных методом фагового дисплея, заменяют спектром человеческих генов V домена, создавая химеры грызун-человек (также в данном описании называемые "эпитопным импринтингом"). В некоторых вариантах изобретения селекция вариабельных областей с помощью антигена приводит к выделению человеческих вариабельных областей, способных восстанавливать функциональный антиген-связывающий сайт, т.е. эпитоп определяет (делает отпечаток) выбор партнёра. В некоторых вариантах изобретения, когда процесс повторяется для того, чтобы заменить остальной V домен грызуна, получают человеческое антитело, которое не со-











способ диагностики восприимчивости к заболеванию или состоянию, которое связано с одной или более B-Raf мутаций у субъекта, включает: (а) определение наличия или степени транскрипции или трансляции полинуклеотида, кодирующего по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20, в образце, взятом у субъекта; и (б) диагностику восприимчивости к заболеванию или состоянию, которое связано с одной или более B-Raf мутаций, на основании наличия или степени транскрипции или трансляции полинуклеотида. В некоторых вариантах изобретения заболевания или состояние представляет собой рак.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ определения наличия или отсутствия полинуклеотида, кодирующего мутантный EGFr полипептид. В некоторых вариантах изобретения способ определения в образце наличия или отсутствия полинуклеотида, кодирующего мутантный EGFr полипептид, включает (а) экспозицию образца с зондом, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного EGFr полипептида, причём эта область содержит по меньшей мере одну EGFr мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A, и (б) определение наличия или отсутствия в образце полинуклеотида, кодирующего мутантный EGFr полипептид. В некоторых вариантах изобретения способ определения в образце наличия или отсутствия мутантного EGFr полипептида, включает (а) экспозицию образца с зондом, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного EGFr полипептида, причём эта область содержит по меньшей мере одну EGFr мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A, и (б) определение наличия или отсутствия в образце мутантного EGFr полипептида.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ определения наличия или отсутствия полинуклеотида, кодирующего мутантный PI3K полипептид. В некоторых вариантах изобретения способ определения в образце наличия или отсутствия полинуклеотида, кодирующего мутантный PI3K полипептид, включает (а) экспозицию образца с зондом, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного PI3K полипептида, причём эта область содержит по меньшей мере одну PI3K мутацию, выбранную из E542K, E545A и H1047L, и (б) определение наличия или отсутствия в образце полинуклеотида, кодирующего мутантный PI3K полипептид. В некоторых вариантах изобретения способ определения в образце наличия или отсутствия мутантного PI3K полипептида, включает (а) экспозицию образца с зондом, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного PI3K полипептида, причём эта область содержит по меньшей мере одну PI3K мутацию, выбранную из E542K, E545A и H1047L, и (б) определение наличия или отсутствия в образце мутантного PI3K полипептида.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ определения наличия или отсутствия полинуклеотида, кодирующего мутантный B-Raf полипептид. В некоторых вариантах изобретения способ определения в образце наличия или отсутствия полинуклеотида, кодирующего мутантный B-Raf полипептид, включает (а) экспозицию образца с зондом, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного B-Raf полипептида, причём эта область содержит по меньшей мере одну B-Raf мутацию, выбранную из V600E и K601E, и (б) определение наличия или отсутствия в образце полинуклеотида, кодирующего мутантный B-Raf полипептид. В некоторых вариантах изобретения способ определения в образце наличия или отсутствия мутантного B-Raf полипептида, включает (а) экспозицию образца с зондом, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного B-Raf полипептида, причём эта область содержит по меньшей мере одну B-Raf мутацию, выбранную из V600E и K601E, и (б) определение наличия или отсутствия в образце мутантного B-Raf полипептида.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ скрининга на модулятор активности по меньшей мере одного мутантного EGFr полипептида. В некоторых вариантах изобретения способ скрининга на модулятор активности по меньшей мере одного мутантного EGFr полипептида включает контактирование клетки, экспрессирующей по меньшей мере один полинуклеотид, кодирующий мутантный EGFr полипептид, с тестируемым соединением; и детектирование, действительно ли тестируемое соединение модулирует активность мутантного EGFr полипептида. В некоторых таких вариантах изобретения тестируемое соединение повышает активность EGFr полипептида. В некоторых таких вариантах изобретения тестируемое соединение понижает активность EGFr полипептида. В некоторых таких вариантах изобретения тестируемое соединение, идентифицированное как поникающее активность EGFr полипептида, можно использовать для лечения заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одним мутантным EGFr полипептидом. В некоторых таких вариантах изобретения тестируемое соединение, идентифицированное как повышающее активность EGFr полипептида, можно использовать для лечения заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одним мутантным EGFr полипептидом.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ скрининга на модулятор активности по меньшей мере одного мутантного PI3K полипептида. В некоторых вариантах изобретения способ скрининга на модулятор активности по меньшей мере одного мутантного PI3K полипептида включает контактирование клетки, экспрессирующей по меньшей мере один полинуклеотид, кодирующий мутант-

ный PI3K полипептид, с тестируемым соединением; и детектирование, действительно ли тестируемое соединение модулирует активность мутантного PI3K полипептида. В некоторых таких вариантах изобретения тестируемое соединение повышает активность PI3K полипептида. В некоторых таких вариантах изобретения тестируемое соединение понижает активность РБК полипептида. В некоторых таких вариантах изобретения тестируемое соединение, идентифицированное как понижающее активность PI3K полипептида, можно использовать для лечения заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одним мутантным PI3K полипептидом. В некоторых таких вариантах изобретения тестируемое соединение, идентифицированное как повышающее активность PI3K полипептида, можно использовать для лечения заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одним мутантным PI3K полипептидом.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ скрининга на модулятор активности по меньшей мере одного мутантного B-Raf полипептида. В некоторых вариантах изобретения способ скрининга на модулятор активности по меньшей мере одного мутантного B-Raf полипептида включает контактирование клетки, экспрессирующей по меньшей мере один полинуклеотид, кодирующий мутантный B-Raf полипептид, с тестируемым соединением; и детектирование, действительно ли тестируемое соединение модулирует активность мутантного B-Raf полипептида. В некоторых таких вариантах изобретения тестируемое соединение повышает активность B-Raf полипептида. В некоторых таких вариантах изобретения тестируемое соединение понижает активность B-Raf полипептида. В некоторых таких вариантах изобретения тестируемое соединение, идентифицированное как понижающее активность B-Raf полипептида, можно использовать для лечения заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одним мутантным B-Raf полипептидом. В некоторых таких вариантах изобретения тестируемое соединение, идентифицированное как повышающее активность B-Raf полипептида, можно использовать для лечения заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одним мутантным B-Raf полипептидом.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ лечения субъекта от заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одной EGFr мутацией. В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ лечения субъекта от заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одной EGFr мутацией, и этот способ включает:

(а) детектирование по меньшей мере одной EGFr мутации в полинуклеотиде субъекта, отличающееся тем, что обнаружение по меньшей мере одной EGFr мутации показывает, что пациент имеет повышенную восприимчивость к развитию заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одной EGFr мутацией; и

(б) введение субъекту антитела, которое специфически связывает EGFr полипептид.

В некоторых вариантах изобретения антитело является человеческим антителом. В некоторых вариантах изобретения антитело представляет собой панитумумаб или антиген, связывающий его область.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ лечения субъекта от заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одной EGFr мутацией, и этот способ включает:

(а) детектирование по меньшей мере одной EGFr мутации в полинуклеотиде субъекта, отличающееся тем, что обнаружение по меньшей мере одной EGFr мутации показывает, что пациент имеет заболевание или состояние, которое связано по меньшей мере с одной EGFr мутацией; и

(б) введение субъекту антитела, которое специфически связывает EGFr полипептид.

В некоторых таких вариантах изобретения антитело является человеческим антителом. В некоторых таких вариантах изобретения антитело представляет собой панитумумаб или антиген, связывающий его область.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ лечения субъекта от заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одной EGFr мутацией, отличающийся тем, что по меньшей мере одну из EGFr мутаций, выбирают из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ лечения субъекта от заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одной EGFr мутацией, отличающийся тем, что заболевание или состояние, которое связано по меньшей мере с одной EGFr мутацией, представляет собой немелкоклеточный рак лёгкого.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ лечения субъекта от заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одной EGFr мутацией, причём этот способ заключается во введении полинуклеотида, антисмыслового по отношению к мутантному EGFr полинуклеотиду, субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ установления профиля популяции мутантного EGFr в специфической популяции индивидуумов, включающий: (а) определение присутствия по меньшей мере одной EGFr мутации в генетическом профиле индивидуумов в популяции; и (б) установление связи между мутантными EGFr генетическими профилями и индивидуумами. В некоторых таких вариантах изобретения специфические характеристики индивидуумов включают восприимчивость к развитию заболевания или состояния, связанного с EGFr мутацией. В некоторых таких вариантах изо-

бретения специфические характеристики индивидуумов включают проявление заболевания или состояния, связанного с EGFr мутацией.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ прогнозирования эффективности лечения заболевания или состояния гефитинобом, заключающийся в определении присутствия или отсутствия EGFr мутации T790M в мутантном EGFr полипептиде субъекта, причём присутствие одного или более мутантных EGFr полипептидов указывает на резистентность к лечению гефитинобом.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ определения восприимчивости к лечению субъекта, страдающего раком, антителом против EGFr, причём способ заключается в определении присутствия или отсутствия у субъекта EGFr мутации T790M. В некоторых таких вариантах изобретения антитело представляет собой панитумамаб или цетуксимаб.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается набор для обнаружения полинуклеотида, кодирующего мутантный EGFr полипептид в организме субъекта. В некоторых таких вариантах изобретения набор содержит зонд, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного EGFr полипептида, отличающуюся тем, что эта область содержит по меньшей мере одну EGFr мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A. В некоторых вариантах изобретения набор дополнительно содержит компонент для детекции (обнаружения). В некоторых вариантах изобретения набор дополнительно содержит компонент для выборки нуклеотидов.

Нижеприведённые примеры, включая проведённые эксперименты и полученные результаты, приводятся только с целью иллюстрации и не рассматриваются как ограничивающие настоящее изобретение.

### **Примеры**

Пример 1. Идентификация EGFr, PI3K и B-Raf мутаций в образцах опухолей немелкоклеточного рака легкого и adenокарциномы

Для идентификации мутаций в EGFr, фосфорилированной 3'-киназе ("PI3K") и B-Raf, ассоциированных с немелкоклеточным раком лёгкого ("NSCLC"), специфические экзоны EGFr, PI3K и B-Raf выделяют и амплифицируют с применением образцов опухоли NSCLC. Для двойного слепого эксперимента по сравнению одного химиотерапевтического лечения (карбоплатин/паклитаксел) с лечением с помощью химиотерапии в комбинации с панитумумабом, человеческим антителом против EGFr (Amgen), образцы опухоли двадцати пациентов, зарегистрированных в испытании NSCLC первой линии, получают перед тем, как лечить пациента с помощью химиотерапии и/или панитумумаба. Для идентификации мутаций в EGFr и PI3K, ассоциированных с клоректальной adenокарциномой ("CRC"), специфические экзоны EGFr и PI3K выделяют из опухолей двадцати больных CRC и амплифицируют. Для двойного слепого эксперимента по сравнению одного химиотерапевтического лечения (карбоплатин/паклитаксел) с лечением с помощью химиотерапии в комбинации с панитумумабом, человеческим антителом против EGFr (Amgen), образцы опухоли двадцати пациентов, зарегистрированных в испытании CRC первой линии, получают перед тем, как лечить пациента с помощью химиотерапии и/или панитумумаба. Каждый выделенный экзон секвенируют для идентификации каких-либо изменений по сравнению с дикого типа последовательностями этих экзонов.

Отбирают образцы NSCLC опухоли двадцати пациентов (табл. 1) и образцы CRC опухоли двадцати пациентов (табл. 2). Часть образца каждой опухоли окрашивают для идентификации степени EGFr экспрессии в опухоли и оценивают окрашивание по трёхбалльной шкале (где 3 является наивысшей степенью окрашивания). По меньшей мере у 10% каждого образца опухоли наблюдается уровень окрашивания три или выше. Опухолевую ткань отделяют от прилегающей нормальной ткани, некротического дебриса и стромы макрорассечением фиксированных в формалине, заключённых в парафин срезов тканей. Обработанные образцы фиксируют в виде микроскопических препаратов и хранят при комнатной температуре.

Таблица 1. Образцы, взятые у больных NSCLC

Номер гистологии	Номер пациента	Клинические испытания Номер пациента
04H-361 JH-2	16914	4146
04H-362 JLM-2	16917	4178
04H-366 JKH-1	16928	4103
04H-368 DC-2	16935	4133
04H-370 WRW-2	16941	4140
04H-423 GHB S-1	17093	4113
04H-453 DSP S-1	17183	4130
04H-487 MMH S-1	17255	4118
04H-488 NSP S-1	17258	4121
04H-489 JDE S-1	17261	4135
04H-496 BAH S-1	17282	4161
04H-499 JMW S-1	17291	4143
04H-511 LRR S-1	17327	4182
04H-512 GLP S-1	17330	4183
04H-523 RLL S-1	17363	4116
04H-524 FPJ S-1	17366	4120
04H-525 DJK S-1	17369	4122
04H-526 JMS S-1	17372	4129
04H-593 KMW-1	17891	4101
04H-595 REG-1	17897	4123

Таблица 2. Образцы, взятые у больных CRC

Номер гистологии	Номер пациента	Клинические испытания Номер пациента
04H-537 MLB S-1	17380	9006
04H-538 TAO S-1	17383	9021
04H-540 RRK S-1	17389	9001
04H-541 HJB S-1	17392	9002
04H-542 PJW-1	17395	9003
04H-543 JWJ S-1	17398	9004
04H-546 RFH S-1	17407	9011
04H-547 WCD S-1	17410	9014
04H-548 LKW S-1	17413	9024
04H-550 DGA S-1	17419	9038
04H-551 TLR S-1	17422	9020
04H-552 KS S-1	17425	9037
04H-556 MJJ S-1	17437	9015
04H-557 MLR S-1	17440	9034
04H-559 PH S-1	17446	9040
04H-563 AMF S-1	17458	9033
04H-565 RCR S-1	17464	9029
04H-566 GC S-1	17467	9039
04H-567 GWB S-1	17470	9013
04H-568 HLB S-1	17473	9019

Геномную ДНК получают из образцов в виде микроскопических препаратов, используя систему выделения ДНК Pinpoint Slide DNA Isolation System (Zymo Research, Orane, CA) в соответствии с протоколом изготовителя. Конечный продукт выделенной геномной ДНК растворяют в 500 мкл воды. Последовательности, соответствующие экзонам 18, 19, 20, 21 и 23 человеческого EGFr, экзоны 9 и 20 человеческого PI3K и экзон 15 человеческого B-Raf амплифицируют методом ПЦР с применением праймеров, специфических для каждого экзона. Последовательности праймеров для каждого экзона обозначают, используя инtronные последовательности 5' и 3' к каждому экзону в ДНК последовательности EGFr дикого типа (Инвентарный №. в AC006977; SEQ ID NO: 55). Геномная нуклеотидная последовательность EGFr дикого типа находится в Genbank Регистрационный №. AC073324. Полипептидная последовательность EGFr дикого типа находится в Genbank Инвентарный №. AAS83109 (SEQ ID NO: 1). Прямой праймер для экзона 18 EGFr представляет собой 5'-GGGCCATGTCTGGCACTGCTTCC-3' (SEQ ID NO: 22), а обратным праймером для экзона 18 EGFr является 5'-GAAATATAACAGCTTGCAAGGA CTC-3' (SEQ ID NO: 23). Прямой праймер для экзона 19 EGFr представляет собой 5'-AATATCAGCCTTAGG TCGGGCTCC-3' (SEQ ID NO: 24), а обратным праймером для экзона 19 EGFr является 5'-GAGAAAAGG TGGGCCTGAGGTT-3' (SEQ ID NO: 25). Прямой праймер для экзона 20 EGFr представляет собой 5'-CTGCGTAAACGTCCCTGTGCTAGGTC-3' (SEQ ID NO: 26), а обратным праймером для экзона 20 EGFr является 5'-GCACGCACACACATCCCCATGGC-3' (SEQ ID NO: 27). Прямой праймер для экзона 21 EGFr представляет собой 5'-GCATGAACATGACCTGAATTGG-3' (SEQ ID NO: 28), а обратным праймером для экзона 21 EGFr является 5'-CCTGCATGTGTTAACAAATACAGC-3' (SEQ ID NO: 29). Прямой праймер для экзона 23 EGFr представляет собой 5'-TCATTGATGATCCCCTGCCTTC-3' (SEQ ID NO: 30), а обратным праймером для экзона 20 EGFr является 5'-CAGCTGTTGGCTAAGAGCAGCC-3' (SEQ ID NO: 31).

Полипептидная последовательность PI3K дикого типа находится в Genbank Инвентарный №. U79143 (SEQ ID NO: 14). Последовательность кДНК PI3K дикого типа показана на фиг. 7 (SEQ ID NO: 58). Прямой праймер для экзона 9 PI3K представляет собой 5'-CTGTAATCATCTGTGAATCCAGAGGGG-3' (SEQ ID NO: 32), а обратным праймером для экзона 9 PI3K является 5'-GTAATTCTGCTTTATTCCAATAGGTATGG-3" (SEQ ID NO: 33). Прямой праймер для экзона 20 PI3K представляет собой 5'-CTACGAAAGCCTCTTAATTGACATTGAGC-3' (SEQ ID NO: 34), а обратным праймером для экзона 20 PI3K является 5'-CTGCTGAAATTCTAATGCTGTCATGGATTGTGC-3' (SEQ ID NO: 35). Полипептидная последова-

тельность B-Raf дикого типа находится в Genbank Инвентарный The No. NM004333 (SEQ ID NO: 18). Последовательность кДНК B-Raf дикого типа показана на фиг. 8 (SEQ ID NO: 60). Прямой праймер для экзона 11B-Raf представляет собой 5'-GGGGATCTCCCTGTATCCCTCAGGC-3' (SEQ ID NO: 36), а обратным праймером для экзона 11 B-Raf является 5'-GTTTATTGATGCGAACAGTGAATATTCC-3' (SEQ ID NO: 37). Прямой праймер для экзона 15 B-Raf представляет собой 5'-CATATACTGCTCTGATAGG-3' (SEQ ID NO: 38), а обратным праймером для экзона 15 PI3K является B-Raf 5'-GTAACTCAGCAGCATCTCAG-3' (SEQ ID NO: 39).

ПЦР осуществляют, используя Таq ДНК полимеразу (Roche Diagnostics Corp) и следующие условия: смешивают 5 мкл 10x Таq буфера, 0,5 мкл 24 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мкл геномной ДНК (около 0,5 нг), 7 мкл 2,5 мМ дНТФ (dNTP, дезоксирибонуклеозидтрифосфата), 1 мкл Таq полимеразы (5 Ед.) и 29,5 мкл ddH<sub>2</sub>O. В каждую пробирку добавляют по шесть мкл объединённого исходного раствора праймеров (10 мкМ каждого). Протокол циклов следующий: 1 цикл 4 мин при 93°C, 10 с при 93°C, 30 с при 62°C, 30 с при 72°C, всего 35 циклов, и 1 цикл 4 мин при 72°C. В конце реакции поддерживают температуру 4°C.

Продукты ПЦР для каждого индивидуального экзона собирают и очищают на геле. Очищенные амплифицированные экзонные последовательности субклонируют в вектор pCR2.1, используя набор для клонирования TOPO-TA Cloning Kit (Invitrogen Corp) в соответствии с инструкциями производителя. Колонии E. coli, содержащие нужный вектор и нужный встраиваемый экзон, собирают с помощью Genetix Colony Picker. Эти колонии выращивают в течение ночи в жидкой среде. Плазмидную ДНК каждой выращенной в течение ночи культуры выделяют с помощью биоавтомата QIAGEN 9600, 3000 или 8000 Bio-robot (Qiagen) в соответствии с инструкциями производителя.

Выделенную плазмидную ДНК, содержащую каждый экзон, секвенируют, используя набор BigDye 3.1 Terminator Kit (Applied Biosystems, Inc.) согласно инструкциям производителя. Данные секвенирования получают на анализаторе 3700, 3100 или 3730 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Inc.) и анализируют с помощью программы SeQuencher (GeneCodes Corp.). Последовательности экзонов из образцов, взятых у пациентов, сравнивают с экзонными последовательностями дикого типа. Схематически результаты показаны на фиг. 1 и 2.

Мутационным анализом образцов опухоли, взятых у больных NSCLC, (фиг. 1) определяют несколько мутаций в EGFr: две различные мутации в экзоне 18 EGFr у двух различных пациентов (Q701H (SEQ ID NO: 40, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 3) и L688P (SEQ ID NO: 41, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 2)); делецию из 15 п.о. (SEQ ID NO: 42, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 4) и мутацию (K745N (SEQ ID NO: 43, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 5)) в экзоне 19 EGFr у двух различных пациентов; три различные мутации в экзоне 20 EGFr у трёх различных пациентов (C781R (SEQ ID NO: 44, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 6), T790M (SEQ ID NO: 45, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 8) и инсерцию гистидина между аминокислотами 771 и 772 (SEQ ID NO: 46, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 7)); одну мутацию (Q849R (SEQ ID NO: 47, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 10)) в экзоне 21 EGFr у единственного пациента; и две различные мутации в экзоне 23 EGFr у двух различных пациентов (V948A (SEQ ID NO: 48, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 13) и F910L (SEQ ID NO: 49, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 12)). Анализ PI3K экзонов в образцах, взятых у больных NSCLC, выявляет единичную мутацию (E545A (SEQ ID NO: 50, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 16)) в экзоне 9 PI3K, которая наблюдается у семи различных пациентов, и отсутствие мутации в экзоне 20 PI3K. Анализ B-Raf экзона 15 также определяет единичную мутацию (V600E (SEQ ID NO: 51, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 19)) у двух различных пациентов.

Мутационный анализ образцов опухоли, взятых у больных CRC, напротив, не выявляет каких-либо мутаций EGFr у двадцати CRC пациентов (фиг. 2). У тридцати из этих двадцати пациентов имеется та же самая мутация E545A (SEQ ID NO: 50, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 16) в экзоне 9 PI3K, которую ранее идентифицировали в образцах, взятых у больных NSCLC. Кроме того, у трёх других пациентов в этом экзоне идентифицируют мутацию E542K (SEQ ID NO: 53, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 15). Одну мутацию (H1047L (SEQ ID NO: 54, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 17)) идентифицируют в экзоне 20 PI3K у единственного пациента.

Таким образом двенадцать различных EGFr мутаций, одну PI3K мутацию и одну B-Raf мутацию идентифицируют в образцах опухолей, взятых у больных NSCLC, тогда как в образцах опухолей, взятых у больных CRC, идентифицируют три PI3K мутации и ни одной EGFr мутации.

Пример 2. Расширенный мутационный анализ немелкоклеточного рака легкого

Проводят расширенное исследование мутаций в образцах опухоли, взятых у других тридцати девяти больных NSCLC. Для двойного слепого эксперимента по сравнению одного химиотерапевтического лечения (карбоплатин/паклитаксел) с лечением с помощью химиотерапии в комбинации с панитумумабом, человеческим антителом против EGFr (Amgen), перед тем, как лечить пациента с помощью химиотерапии и/или панитумумаба, получают образцы опухоли тридцати девяти пациентов, зарегистрированных в испытании NSCLC первой линии. Используя способы выделения ДНК, амплификации, субклонирования и анализа, идентичные способам, представленным в примере 1, EGFr экзоны 18, 19, 20, 21 и 23 и экзоны D-Raf 11 и 15 анализируют на присутствие мутаций. Тридцать девять образцов подробно описа-

ны в табл. 3, а результаты анализов этих образцов представлены на фиг. 3.

Таблица 3. Образцы, взятые у больных NSCLC для расширенного исследования

Номер гистологии	Номер пациента	Клинические испытания Номер пациента
04H-424 JAQ S-2	17096	4119
04H-425 JZ-2	17099	4228
04H-426 PAP-2	17102	4233
04H-427 SFD-2	17105	4239
04H-428 AMB S-2	17108	4167
04H-429 ELH S-2	17111	4273
04H-430 HDD S-2	17114	4144
04H-431 CMW S-2	17117	4213
04H-432 JL S-2	17120	4165
04H-433 RC S-2	17123	4170
04H-434 RZ S-2	17126	4219
04H-435 GK S-2	17129	4265
04H-436 RT S-2	17132	4248
04H-437 MMF S-2	17135	4240
04H-438 JDR S-2	17138	4179
04H-439 LC S-2	17141	4256
04H-440 GLP S-2	17144	4275
04H-441 MHR S-2	17147	4206
04H-442 JEF S-2	17150	4222
04H-443 HBA S-2	17153	4223
04H-444 DT S-2	17156	4231
04H-447 CD S-2	17165	4207
04H-449 DWB S-2	17171	4164
04H-450 DLR S-2	17174	4211
04H-454 NPJ S-2	17186	4136
04H-456 NEN S-2	17192	4151
04H-461 LWF S-2	17207	4218
04H-479 MAT S-2	17231	4229
04H-482 GPH S-2	17240	4221

04H-484 JP S-2	17246	4156
04H-493 JS S-2	17273	4208
04H-497 JMP S-2	17285	4189
04H-503 SAS S-2	17303	4254
04H-504 JDD S-2	17306	4152
04H-507 RWR S-2	17315	4157
04H-510 CSL S-2	17324	4180
04H-513 ALF S-2	17333	4205
04H-515 VIT S-2	17339	4149
04H-522 VAB S-2	17360	4257

Результаты анализа не идентифицируют ни одной мутации в экзонах 20 или 23 в EGFr. Единичную мутацию идентифицируют в экзоне 18 EGFr (L688P (SEQ ID NO: 41, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 2)) в образцах, взятых у четырёх разных пациентов. Единичную делецию 15 п.о. (SEQ ID NO: 42, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 4) в экзоне 19 EGFr идентифицируют в образце единственного пациента. Две мутации идентифицируют в экзоне 21 EGFr (L858R (SEQ ID: 61, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 11) и L828stop (SEQ ID: 56, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 9), каждая у двух различных пациентов. Никаких мутаций не идентифицируют в экзоне 11. Одну мутацию, K601E (SEQ ID NO: 57, которая кодирует полипептид с SEQ ID NO: 20), в образце единственного больного идентифицируют в экзоне 15 B-Raf. Из идентифицированных мутаций две были определены ранее в примере 1 (L688P в экзоне 18 EGFr и делеция 15 п.о. в экзоне 19 EGFr), а три идентифицируют впервые (L858R и L828stop 21 EGFr и K601E в экзоне 15 B-Raf). В общей сложности девять подтверждённых мутаций в EGFr гене идентифицируют в девяти образцах NSCLC, взятых у пациентов, и одну подтверждённую мутацию в гене B-Raf идентифицируют в девяти образцах NSCLC.

### Пример 3.

Обычно EGFr претерпевает событие фосфорилирования как предшествующее интернализации при связывании с лигандом, таким как EGF или TGF- $\alpha$ . Соответственно, некоторые EGFr мутантные полипептиды, идентифицированные в примере 2, изучают с целью определения ингибирование EGFr-индуцированного EGFr фосфорилирования *in vitro*.

Создают клеточные линии яичника китайского хомячка, сверхэкспрессирующие дикого типа (SEQ ID NO: 1) или мутантный EGFr полипептид. Клетки каждой клеточной линии засевают в планшеты и перед стимуляцией EGF обрабатывают 0-2 нМ либо панитумаба, либо гефитиниба (Iressa<sup>TM</sup>, 4-[хиназолинамин, N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-[3-(4-морфолин)пропокси], низкомолекулярный ингибитор киназ). IC50 для EGFr-индуцированного аутофосфорилирования рассчитывают для образцов, обработанных гефитинибом панитумумабом (табл. 4). Raw (необработанные) данные электрофореза для дикого типа EGFr и T790M мутантных EGFr полипептидов показаны на фиг. 4.

Таблица 4. IC50 для аутофосфорилирования EGFr после обработки гефитинибом или панитумумабом

EGFr мутация	Премедикация гефитинибом IC50 (нМ)	Премедикация панитумумабом IC50 (нМ)
отсутствует (дикого типа)	14.6	0.23
делеция 15 п.о. в экзоне 19	1.4	0.17
1858R в экзоне 21	3.2	0.18
T790M в экзоне 20	> 2000	0.23

Как показано в табл. 4, как гефитиниб, так и панитумумаб эффективно предупреждают аутофосфорилирование EGFr при низкой концентрации дикого типа EGFr и делецию 15 п.о. и L858R EGFr мутантов. Однако аутофосфорилирование T790M мутантного EGFr полипептида не ингибируется гефитинибом ( $IC50 > 2000$  нМ), но эффективно ингибируется панитумумабом ( $IC50 0,23$  нМ). Таким образом, премедикация панитумумабом более эффективна для больных NSCLC с мутацией T790M в экзоне 20 EGFr, чем гефитинибом.

### Пример 4. Корреляция мутационного анализа с эффективностью панитумумаба

После мутационного анализа в примере 2 результаты исследования выводят из слепого метода и сообщают пациентам, у которых наблюдаются мутации (табл. 5). Клинические данные оцениваются исследователем каждые шесть недель по "Критериям оценки регрессии солидных опухолей" (RECIST),

которые дают нормативы для идентификации улучшения, неизменного состояния при заболевании или прогрессирующего заболевания на основании размера опухоли (см. Therasse et al., February 2000, New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors", J. Natl. Cancer Inst. 92(3): 205- 216).

Таблица 5. Образцы, взятые у больных NSCLC

Идентифицированная мутация	Пол	Анамнез курильщика	Лечение	% EGFr с уровнем окрашивания 3 или выше	Реакция
Делекция 15 п.о. экзон 19	муж.	никогда	химиотерапия	60	неизменное состояние болезни
L688P экзон 18	жен.	ранее	химиотерапия	50	неизменное состояние болезни
L688P экзон 18	муж.	ранее	химиотерапия	80	частичный ответ
L688P экзон 18	муж.	ранее	химиотерапия	10	неизменное состояние болезни
T790M экзон 20	муж.	ранее	химиотерапия +панитумумаб	10	неизменное состояние болезни
L858R экзон 21	муж.	ранее	химиотерапия +панитумумаб	90	неизменное состояние болезни
Q701H экзон 18	жен.	никогда	химиотерапия +панитумумаб	20	прогрессирующее заболевание
Делекция 15 п.о. экзон 19	жен.	никогда	химиотерапия +панитумумаб	40	частичный ответ

Результаты показывают, что панитумумаб в комбинации с химиотерапией дают неизменяемое состояние болезни в течение по меньшей мере 12 недель у пациентов с T790M мутацией в EGFr экзоне 20 и L858R мутацией в EGFr экзоне 21. При применении комбинированной терапии у больных с делецией 15 п.о. в EGFr экзоне 19 наблюдают частичный ответ. Напротив, в случае лишь одной химиотерапии у больных с той же самой делецией 15 п.о. в EGFr экзоне 19 наблюдают только неизменное состояние болезни.

В последних исследованиях идентифицированы несколько EGFr мутаций в опухолях больных NSCLC, которые проявляют чувствительность к ингибиторам EGFr тирозинкиназы гефитинибу (Iressa™, AstraZeneca) и эрлотинибу (Tarccea™ (Genentech), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)-4-хиназолинами). Lynch et al. (2004, "Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib", New England J. Med. 350(21): 2129-30) нашли, что следующие EGFr мутации ассоциированы с чувствительностью опухолей больных NSCLC на лечение гефитинибом: делеции в области аминокислот 746-753, L858R, L861Q и G719C. Paez et al. (2004, "EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy," Science 304: 1497-1500) получили данные, аналогичные данным, полученным Lynch et al., идентифицирующим EGFr мутации L858R, G719S и различные делеционные мутации между аминокислотами 746 и 759, как восприимчивые к лечению гефитинибом. Rao et al., 2004 ("EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib," Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(36): 13306-13311) нашли, что аналогичные EGFr мутации (делеция E746-A750, делеция L747-S752, L858R и R776C/L858R) ассоциируются с чувствительностью опухолей NSCLC к лечению гефитинибом или эрлотинибом.

Аналогично другим исследованиям в исследованиях, обсуждавшихся в примерах 1 и 2, также идентифицирован мутант с делецией 15 пар оснований в экзоне 19 и L858R в экзоне 21 в качестве EGFr мутаций, ассоциированных с NSCLC опухолями. Из данных, ставших доступными пациентам после выведения из слепого метода, опухоли, содержащие любую из этих двух мутаций или T790M, ингибируются панитумумабом в сочетании с химиотерапией. Однако мутацию T790M ранее не идентифицировали в экспериментах с гефитинибом/эрлотинибом. In vitro исследования показывают, что в то время как аутофосфорилирование T790M EGFr мутантов эффективно ингибируется при низких концентрациях панитумумаба, гефитиниб не является эффективным ингибитором этого мутантного EGFr. Таким образом, комбинированная терапия с применением панитумумаба, а не гефитиниба, может являться эффективным лечением в случае T790M EGFr мутантов.

Другие варианты изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники после рассмотрения описания и практического применения изобретения по данному описанию. Предполагается,

что описание и примеры рассматриваются только в качестве иллюстрации, при этом действительный объём и сущность изобретения указаны в формуле изобретения.

#### Приложение А. Страницы 1 и 2

Идентификация и доклиническая характеристика соматических мутаций в EGFr гене на основании Фазы 2 NSCLC клинического испытания панитумумаба: обнаружение новой мутации, чувствительной к панитумумабу и резистентной к гефитинибу Freeman p<sup>1\*</sup>, Juan T-\*<sup>1</sup>, Sarosi I<sup>1</sup>, Crawford J<sup>2</sup>, Sandier A<sup>3</sup>, Schiller J<sup>4</sup>, Prager D<sup>5</sup>, Johnson D<sup>3</sup>, Jeriah S<sup>1</sup>, Radinsky R<sup>1</sup> (\*Эти авторы внесли равный вклад в данное изобретение)

<sup>1</sup>Amgen Inc.; Thousand Oaks, CA; <sup>2</sup>Duke University Medical Center, Durham, NC; <sup>3</sup>Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, TN; University of Wisconsin, Madison, WI; UCLA Medical Center, Los Angeles, CA

#### Предпосылки.

Понимание различных механизмов взаимодействия между ингибиторами EGFr и моноклональными антителами может привести к проникновению в путь метаболизма EGFr, и способ лечения, вероятно, приведёт к клиническому улучшению. Панитумумаб, полностью человеческое моноклональное антитело, специфическое к внеклеточному домену EGFr, в настоящее время изучается в испытании 1<sup>й</sup> линии NSCLC, в котором сравнивается химиотерапия (карбоплатин/паклитаксел) с химиотерапией плюс панитумумаб (n=175; первичная концевая точка = время до прогрессирования). У 60 пациентов оценивают мутации EGFr гена. Целью этого исследования является определение, действительно ли панитумумаб имеет отличную от гефитиниба активность против новых EGFr мутаций.

#### Методы.

Геномную ДНК выделяют из рассечённых срезов FFPE опухоли (премедикация), ПЦР осуществляют на экзонах 18, 19, 20, 21 и 23 гена EGFr, ПЦР продукты собирают, субклонируют и >30 колоний на экзон секвенируют и разрешают на генетическом анализаторе. Последующие ПЦР и секвенирование геномной ДНК подтверждает наличие мутаций. Эти данные сравнивают с данными клинических испытаний (определеняемые исследователем с помощью RECIST каждые 6 недель). Для определения ингибирования EGF-индуцированного аутофосфорилирования EGFr *in vitro* СНО клетки, сверхэкспрессирующие WT и мутантный EGFr, обрабатывают, добавляя 0-2 мкМ панитумумаба или гефитиниба перед стимуляцией EGF.

#### Результаты.

Из шестидесяти больных NSCLC у 8 пациентов наблюдаются 5 различных соматических мутаций в гене EGFr.

#### Приложение А. Страница 2

Паци - ент	Пол	Анамнез куриль-щика	Лечение	%EGFr (3+)	Мутация	Реакция
1	Муж	Никогда	Химиотерапия	60	Делеция 15 п.о. Экзон 19	SD
2	Жен	Ранее	Химиотерапия	50	Точка мутация. Экзон 18	SD
3	Муж	Ранее	Химиотерапия	80	Точка мутация. Экзон 18	PR
4	Муж	Ранее	Химиотерапия	10	Точка мутация. Экзон 18	SD
5	Муж	Ранее	Химиотерапия + панитумумаб	10	Точка мутация. Экзон 20	SD
6	Муж	Ранее	Химиотерапия + панитумумаб	90	Точка мутация. Экзон 21	SD
7	Жен	Никогда	Химиотерапия + панитумумаб	20	Точка мутация. Экзон 18	PD
8	Жен	Никогда	Химиотерапия + панитумумаб	40	Делеция 15 п.о. Экзон 19	Pr

\*PR= частичный ответ (эффект), SD= неизменное состояние болезни, PD= прогрессирующее заболевание

Величина IC50 для EGF-индуцированного аутофосфорилирования EGFr дикого типа, с делецией в экзоне 19, с точковой мутацией в экзоне 21 и с новой мутацией в экзоне 20, равна 14,6, 1,4, 3,2 и >2000 нМ для клеток после премедикации гефитинибом и 0,23, 0,17, 0,18 и 0,23 нМ для клеток после премедикации панитумумабом.

#### Заключение.

У восьми пациентов наблюдались соматические мутации в EGFr гене. В СНО клетках, сверхэкспрессирующих EGFr, панитумумаб ингибировал EGFr-индуцированное аутофосфорилирование EGFr вне зависимости от мутационного статуса. Новая мутация в экзоне 20 EGFr ассоциируется с *in vitro* чувствительностью к панитумумабу, резистентностью к гефитинибу и клиническим улучшением у больного, у которого наблюдается стабильное (неизменное) состояние болезни в течение 2 циклов (12 недель) в ответ на лечение панитумумабом + химиотерапия.

## Приложение В. Страница 1 и 2

Анализ мутаций в гене EGFr у больных NSCLC, пролеченных панитумумабом плюс паклитаксел и карбоплатин или подвергавшихся только химиотерапии

Freeman D<sup>1\*</sup>, Juan T<sup>1\*</sup>, Sarosi I<sup>1</sup>, Crawford J<sup>2</sup>, Sandier A<sup>3</sup>, Schiller J<sup>4</sup>, Prager D<sup>5</sup>, Johnson D<sup>3</sup>, Moss S<sup>1</sup>, Radinsky R<sup>1</sup> (\*Эти авторы внесли равный вклад в данное изобретение).

<sup>1</sup>Amgen Inc., Thousand Oaks, CA; <sup>2</sup>Duke University Medical Center, Durham, NC; <sup>3</sup>Vanderbilt- Ingram Cancer center, Nashville, TN; <sup>4</sup>University of Wisconsin, Madison, WI; <sup>5</sup>UCLA Medical Center, Los Angeles, CA.

Предпосылки: Панитумумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, специфическое к рецептору эпидермального фактора роста (EGFr). Данные последних исследований подтверждают, что соматические мутации гена в домене EGFr киназы ассоциированы с чувствительностью к низкомолекулярным ингибиторам тирозинкиназы (TKIs) в субпопуляции пациентов (pts) с немелкоклеточным раком лёгких (NSCLC). Для определения связи (если таковая существует) между мутациями в гене EGFr и реакцией больного (pt) на лечение панитумумабом секвенируют ген EGFr в опухолях 60 пациентов (pts) с NSCLC, включённых в фазу 2 рандомизированного исследования, в котором сравнивается эффективность и безопасность паклитаксела и карбоплатина (химиотерапия) с панитумумабом плюс химиотерапия. У соответствующих критериям отбора пациентов (pts) была стадия IIIb/IV заболевания и, по данным иммуногистохимии, опухоли с экспрессией EGFr 1+, 2+ или 3+ в ≥10% опухолевых клеток. Канцерогенный эффект оценивается исследователями каждые 6 недель по критериям RECIST. В этом исследовании участвует полный набор (n=175), и лечение продолжается.

## Методы.

Опухолевую ткань (премедикация) отделяют от прилегающей нормальной ткани, некротического дебриса и стромы, разрезая фиксированные в формалине заключённые в парафин срезы ткани под световым микроскопом. Выделяют геномную ДНК и проводят ПЦР на экзонах 18, 19, 20, 21 и 23 гена EGFr. Продукты ПЦР объединяют, субклонируют и анализируют минимум 30 колоний на экзон у пациента. Последующие ПЦР и секвенирование очищенной геномной ДНК подтверждает наличие мутации. Мутационный анализ EGFr проводят химическим методом с флуоресцентным красителем-терминатором транскрипции и анализируют на генетическом анализаторе.

## Результаты.

Секвенирование ДНК 60 NSCLC пациентов выявило соматические мутации в EGFr гене всего у 8 пациентов, 4 пациента в группе, подвергавшейся химиотерапии, и 4 пациента в группе, получавшей химиотерапию плюс панитумумаб.

Пациент	Лечение	% EGFr (3+)	Мутация	Реакция*
1	Химиотерапия	60	Делекция 15 п.о. Экзон 19	SD
2	Химиотерапия	50	Точка мутация. Экзон 18	SD
3	Химиотерапия	80	Точка мутация. Экзон 18	PR
4	Химиотерапия	10	Точка мутация. Экзон 18	SD
5	Химиотерапия + панитумумаб	10	Точка мутация. Экзон 20	SD
6	Химиотерапия + панитумумаб	90	Точка мутация. Экзон 21	SD
7	Химиотерапия + панитумумаб	20	Точка мутация. Экзон 18	PD
8	Химиотерапия + панитумумаб	40	Делекция 15 п.о. Экзон 19	PR

\*PR= частичный ответ (эффект), SD= неизменное состояние болезни, PD= прогрессирующее заболевание

## Заключение.

У шестидесяти пациентов с NSCLC проверяют наличие соматических мутаций в EGFr гене. У восьми пациентов обнаружены соматические мутации в EGFr гене. У 3 пациентов наблюдался частичный ответ (частичный эффект) или неизменное состояние болезни при лечении панитумумабом плюс химиотерапия, у 1 пациента не наблюдается ответа на панитумумаб плюс химиотерапия. У четырёх пациентов наблюдался неполный ответ или неизменное состояние болезни при одной химиотерапии. Результат, полученный для 60 пациентов будет представлен.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенный полипептид, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13.

2. Выделенный полипептид, состоящий по меньшей мере из одной аминокислотной последователь-

ности, выбранной из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13.

3. Выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13.

4. Выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид, состоящий по меньшей мере из одной аминокислотной последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13.

5. Вектор, содержащий по меньшей мере один выделенный полинуклеотид по любому из пп.3 или 4.

6. Клетка-хозяин, содержащая вектор по п.5.

7. Клетка, трансформированная выделенным полинуклеотидом по любому из пп.3 или 4.

8. Способ получения полипептида, заключающийся в культивировании клетки-хозяина по п.6 в условиях, эффективных для продуцирования полипептида.

9. Способ по п.8, дополнительно содержащий выделение полипептида.

10. Способ получения полипептида, заключающийся в культивировании клетки по п.7 в условиях, эффективных для продуцирования полипептида.

11. Способ по п.10, дополнительно содержащий выделение полипептида.

12. Полипептид, полученный способом по п.8.

13. Полипептид, полученный способом по п.10.

14. Слитый белок, содержащий выделенный полипептид по любому из пп.1 или 2, слитый с гетерологичным полипептидом.

15. Специфический связывающий агент, который способен связываться с выделенным полипептидом по любому из пп.1 или 2.

16. Специфический связывающий агент по п.15, выбранный по меньшей мере из одной молекулы, выбранной из антитела, антитела, в котором тяжёлая цепь и лёгкая цепь связаны линкером, одно-Fv антитела, иммунологически функционального фрагмента иммуноглобулина, Fab антитела, Fab' антитела, F(ab')<sub>2</sub> антитела, моноклонального антитела, поликлонального антитела, антидиотипического антитела, полностью человеческого антитела, гуманизированного антитела, химерного антитела, CDR-привитого антитела и антитела, которое ингибирует связывание EGF с выделенным полипептидом, содержащим по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 и SEQ ID NO: 20.

17. Способ получения антитела, способного связывать по меньшей мере один полипептид, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13, включающий введение животному по меньшей мере одного полипептида, содержащего по меньшей мере одну последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13; и получение антитела, способного связывать по меньшей мере один полипептид, содержащий по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13, от животного.

18. Трансгенное животное, содержащее полинуклеотид по любому из пп.3 или 4.

19. Полинуклеотид по любому из пп.3 или 4, связанный с твёрдой подложкой.

20. Полипептид по любому из пп.1 или 2, связанный с твёрдой подложкой.

21. Биочип, содержащий по меньшей мере один полинуклеотид по любому из пп.3 или 4.

22. Биочип, содержащий по меньшей мере один полипептид по любому из пп.1 или 2.

23. Нуклеотидный зонд, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного EGFr полипептида, отличающейся тем, что область содержит по меньшей мере одну EGFr мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A, или (нуклеотидный зонд) гибридизуется с комплементом этого полинуклеотида.

24. Способ диагностики заболевания или состояния, которое связано с одной или более EGFr мутаций в субъекте, включающий:

(а) определение наличия или степени экспрессии полипептида по любому из пп.1 и 2 в образце, взятом у субъекта; и

(б) диагностику заболевания или состояния, которое связано с одной или более EGFr мутаций, на основании определения наличия или степени экспрессии полипептида.

25. Способ диагностики восприимчивости к заболеванию или состоянию, которое связано с одной или более EGFr мутаций в субъекте, включающий:

(а) определение наличия или степени экспрессии полипептида по любому из пп.1 и 2 в образце; и

(б) диагностику восприимчивости к заболеванию или состоянию, которое связано с одной или бо-

лее EGFr мутаций, на основании определения наличия или степени экспрессии полипептида.

26. Способ определения присутствия или отсутствия полинуклеотида, кодирующего мутантный полипептид в образце, включающий:

(а) экспозицию образца с зондом, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного EGFr полипептида, отличающуюся тем, что эта область содержит по меньшей мере одну EGFr мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A; и

(б) определение присутствия или отсутствия полинуклеотида, кодирующего мутантный EGFr полипептид в образце.

27. Способ определения присутствия или отсутствия мутантного EGFr полипептида в образце, включающий:

(а) экспозицию образца с зондом, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного EGFr полипептида, отличающуюся тем, что эта область содержит по меньшей мере одну EGFr мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A; и

(б) определение присутствия или отсутствия мутантного EGFr полипептида в образце.

28. Способ диагностики рака, связанного с EGFr, у субъекта, заключающийся в определении наличия или отсутствия по меньшей мере одного мутантного EGFr полипептида, содержащего по меньшей мере одну мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A, в образце для анализа, взятом у субъекта, причём присутствие, по меньшей мере, мутантного EGFr полипептида диагностирует EGFr-связанный рак у субъекта.

29. Способ диагностики рака, связанного с EGFr, у субъекта, заключающийся в определении наличия или отсутствия по меньшей мере одного мутантного EGFr полинуклеотида, кодирующему полипептид, содержащий по меньшей мере одну мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A, в образце для анализа, взятом у субъекта, причём присутствие по меньшей мере одного мутантного EGFr полинуклеотида диагностирует у субъекта рак, связанный с EGFr.

30. Способ определения вероятности развития рака, связанного с EGFr, у субъекта, включающий определение присутствия или отсутствия по меньшей мере одного мутантного EGFr полипептида, содержащего по меньшей мере одну мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A, в образце для анализа, взятом у субъекта, отличающийся тем, что присутствие, по меньшей мере, мутантного EGFr полипептида является показателем вероятности развития у субъекта рака, связанного с EGFr.

31. Способ определения вероятности развития рака, связанного с EGFr, у субъекта, включающий определение присутствия или отсутствия по меньшей мере одного мутантного EGFr полинуклеотида, кодирующему полипептид, содержащий по меньшей мере одну мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A, в образце для анализа, взятом у субъекта, причём присутствие по меньшей мере одного мутантного EGFr полинуклеотида является показателем вероятности развития у субъекта рака, связанного с EGFr.

32. Способ по любому из пп.28-31, отличающийся тем, что рак, связанный с EGFr, является немелкоклеточным раком лёгкого.

33. Способ скрининга на модулятор активности по меньшей мере одного мутантного EGFr полипептида, содержащего по меньшей мере одну мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A, включающий:

(а) контактирование клетки по любому из пп.14 или 15 с тестируемым соединением; и

(б) определение, действительно ли тестируемое соединение модулирует активность мутантного EGFr полипептида.

34. Соединение, идентифицируемое способом по п.33.

35. Способ лечения заболевания или состояния, связанного по меньшей мере с одной EGFr мутацией, выбранной из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A, заключающийся во введении соединения по п.34 субъекту, нуждающемуся в лечении от заболевания или состояния, связанного по меньшей мере с одной EGFr мутацией.

36. Способ лечения субъекта от заболевания или состояния, связанного по меньшей мере с одной EGFr мутацией, включающий:

(а) детектирование по меньшей мере одной EGFr мутации в полинуклеотиде субъекта, причём обнаружение по меньшей мере одной EGFr мутации показывает, что пациент обладает повышенной чувствительностью к развитию заболевания или состояния, связанного по меньшей мере с одной EGFr мутацией; и

(б) введение субъекту антитела, которое специфически связывает мутантный EGFr полипептид.

37. Способ лечения субъекта от заболевания или состояния, связанного по меньшей мере с одной EGFr мутацией, включающий:

(а) детектирование по меньшей мере одной EGFr мутации в полинуклеотиде субъекта, причём обнаружение по меньшей мере одной EGFr мутации показывает, что у пациента имеется заболевание или состояние, связанное по меньшей мере с одной EGFr мутацией; и

(б) введение субъекту антитела, которое специфически связывает мутантный EGFr полипептид.

38. Способ по п.37, отличающийся тем, что антитело является человеческим антителом.

39. Способ по п.38, отличающийся тем, что антитело представляет собой панитумумаб или его антигенсвязывающую область.

40. Способ по п.36, отличающийся тем, что по меньшей мере одну из EGFr мутаций выбирают из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A.

41. Способ по п.36, отличающийся тем, что заболевание или состояние, связанное по меньшей мере с одной EGFr мутацией, является немелкоклеточным раком лёгкого.

42. Способ лечения заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одной EGFr мутацией, заключающийся во введении полинуклеотида, антисмыслового по отношению к полинуклеотиду по любому из пп.3 или 4, субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

43. Способ установления профиля мутантной популяции EGFr в специфической популяции индивидуумов, включающий:

(а) определение присутствия по меньшей мере одной EGFr мутации в генетическом профиле индивидуумов в популяции; и

(б) установление соотношения между генетическим профилем мутантного EGFr и специфическими характеристиками индивидуумов.

44. Способ по п.43, отличающийся тем, что специфические характеристики индивидуумов включают восприимчивость к развитию заболевания или состояния, связанного с EGFr мутацией.

45. Способ по п.43, отличающийся тем, что специфические характеристики индивидуумов включают проявление заболевания или состояния, связанного с EGFr мутацией.

46. Способ прогнозирования эффективности действия гефитиниба на заболевание или состояние у субъекта, включающий определение присутствия или отсутствия EGFr мутации T790M в мутантном EGFr полипептиде субъекта, отличающийся тем, что присутствие EGFr мутации T790M в одном или более мутантных EGFr полипептидов указывает на резистентность к лечению гефитинибом.

47. Способ определения восприимчивости к лечению с помощью антитела против EGFr у субъекта, страдающего раковым заболеванием, включающий определение присутствия или отсутствия EGFr мутации T790M у субъекта.

48. Способ по п.47, отличающийся тем, что антитело представляет собой панитумумаб или цетуксимаб.

49. Набор для обнаружения полинуклеотида, кодирующего мутантный EGFr полипептид у субъекта, содержащий зонд, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного EGFr полипептида, причём эта область содержит по меньшей мере одну EGFr мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A.

50. Набор по п.49, дополнительно содержащий два или более амплификационных праймера.

51. Набор по п.49, дополнительно содержащий компонент для детекции.

52. Набор по п.49, дополнительно содержащий компонент для выборки нуклеотидов.

**Результаты мутационного анализа образцов опухоли, взятых у  
больных NSCLC.**

ATB #	EGFR E18	EGFR E19	EGFR E20	EGFR E21	EGFR E23	PIK3 E09	PIK3 E20	b-raf E15
16914	WT (9)	WT (24)		WT (3)	WT (8)	TBD	TBD	TBD
16917		WT (12)		WT (11)	WT (6)	TBD	TBD	TBD
16928	WT (8)	WT (38)	WT (19)	WT (46)	WT (17)	TBD	TBD	TBD
16935	WT (3)	WT (23)		WT (36)		TBD	TBD	TBD
16941	WT (15)	WT (16)				TBD	TBD	TBD
17093						TBD	TBD	TBD
17183	WT (62)	WT (9)		WT (7)	WT (36)			WT (11)
17255	WT (69)	WT (45)	WT (7)					
17258	WT (80)	WT (36)	WT (66)	WT (12)	WT (21)	WT (6)	WT (2)	WT (9)
17261	WT (89)	WT (6)	WT (17)	WT (5)	WT (3)	WT (11)		WT (82)
17282	WT (197)	WT (21)		WT (6)	WT (12)	WT (3)	WT (2)	WT (16)
17291	WT (69)	WT (44)	WT (56)	WT (75)	WT (63)		WT (6)	WT (49)
17327	WT (96)	WT (23)	WT (62)	WT (25)	WT (23)	WT (39)		WT (19)
17330	WT (89)	WT (31)	WT (39)	WT (114)	WT (27)	WT (7)	WT (7)	WT (39)
17361	WT (93)	WT (25)	WT (40)	WT (24)	WT (21)	WT (29)	WT (33)	WT (3)
17366	WT (39)	WT (26)	WT (10)	WT (5)	WT (3)	WT (26)		
17369	WT (128)	WT (22)	WT (34)	WT (29)	WT (49)		WT (14)	TBD
17372	WT (30)	WT (109)	WT (17)	WT (36)	WT (44)		WT (11)	WT (122)
17891	WT (34)		WT (6)	WT (43)	WT (128)	WT (5A)	WT (60)	WT (74)
17897	WT (142)	WT (48)	WT (29)	WT (64)	WT (49)	WT (5)	WT (60)	WT (74)

Фиг. 1

**Результаты мутационного анализа образцов опухоли, взятых у больных CRC.**

ATB #	EGFR E18	EGFR E19	EGFR E20	EGFR E21	EGFR E23	PIK3 E9	PIK3 E20	b-raf E15
17380	WT (67)	WT (113)	WT (169)	WT (34)	WT (34)	WT (106)	WT (49)	TBD
17383	WT (47)	WT (56)	WT (82)	WT (34)	WT (101)	WT (106)	WT (73)	TBD
17389	WT (78)	WT (41)	WT (208)	WT (17)	WT (39)	WT (106)	WT (73)	TBD
17392	WT (199)	WT (90)	WT (38)	WT (43)	WT (55)	WT (106)	WT (15)	TBD
17395	WT (225)	WT (19)	WT (191)	WT (19)	WT (25)	WT (106)	WT (6)	TBD
17398	WT (76)	WT (70)	WT (138)	WT (26)	WT (22)	WT (106)	WT (13)	TBD
17407	WT (94)	WT (8)	WT (57)	WT (45)	WT (6)	WT (106)	WT (11)	TBD
17410	WT (141)	WT (68)	WT (37)	WT (41)	WT (51)	WT (106)	WT (142)	TBD
17413	WT (143)	WT (29)	WT (43)	WT (33)	WT (17)	WT (106)	WT (16)	TBD
17419	WT (99)	WT (48)	WT (58)	WT (30)	WT (2)	WT (106)	WT (21)	TBD
17425	WT (77)	WT (77)	WT (56)	WT (34)	WT (23)	WT (106)	WT (10)	TBD
17437	WT (83)	WT (29)	WT (46)	WT (38)	WT (54)	WT (106)	WT (6)	TBD
17440	WT (132)	WT (103)	WT (20)	WT (45)	WT (37)	WT (106)	WT (10)	TBD
17446	WT (31)	WT (50)	WT (40)	WT (29)	WT (5)	WT (106)	WT (29)	TBD
17458	WT (192)	WT (32)	WT (40)	WT (41)	WT (32)	WT (106)	WT (3)	TBD
17464	WT (221)	WT (16)	WT (16)	WT (33)	WT (6)	WT (106)	WT (76)	TBD
17467	WT (115)	WT (34)	WT (61)	WT (39)	WT (10)	WT (106)	WT (10)	TBD
17470	WT (79)	WT (54)	WT (134)	WT (20)	WT (107)	WT (106)	WT (10)	TBD
17473	WT (66)	WT (112)	WT (66)	WT (13)	WT (31)	WT (106)	WT (5)	TBD

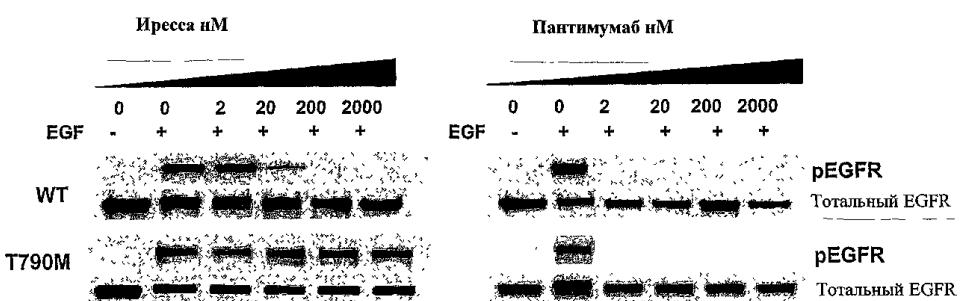
ФИГ. 2

**Результаты расширенного мутационного анализа образцов  
опухоли, взятых у больных NSCLC.**

ATB Number	EGFR Exon18	EGFR Exon19	EGFR Exon20	EGFR Exon21	EGFR Exon23	b-raf Exon11	b-raf Exon15
17098	WT (36)	WT (75)	WT (41)	WT (43)	WT (49)	WT (54)	WT (34)
17099	WT (52)	WT (107)	WT (39)	L858R (13 of 81)	WT (59)	WT (43)	WT (49)
17102	WT (73)	15bp deletion (43 of 63)	WT (85)	WT (26)	WT (17)	WT (21)	WT (77)
17105	WT (50)	WT (22)	WT (89)	WT (18)	WT (37)	WT (46)	WT (10)
17108	WT (94)	WT (9)	WT (60)	WT (42)	WT (43)	WT (30)	WT (116)
17111	WT (30)	WT (51)	WT (7)	WT (20)	WT (54)	WT (49)	WT (138)
17114	WT (35)	WT (90)	WT (51)	WT (36)	WT (27)	WT (66)	WT (26)
17117	WT (20)	WT (2)	WT (24)	WT (47)	WT (34)	WT (79)	WT (53)
17120	WT (90)	WT (130)	WT (13)	No product	WT (56)	WT (47)	WT (44)
17123	WT (87)	WT (33)	No product	No product	WT (21)	No product	WT (32)
17126	WT (29)	WT (31)	WT (69)	WT (28)	WT (25)	WT (57)	WT (30)
17129	L688P (15 of 145)	WT (40)	WT (9 of 95)	WT (64)	WT (25)	WT (38)	WT (55)
17132	WT (24)	WT (23)	WT (91)	WT (12)	WT (74)	WT (47)	WT (62)
17135	WT (87)	No product	No product	WT (4)	WT (90)	WT (9)	WT (58)
17138	WT (23)	No product	WT (33)	WT (35)	WT (24)	WT (7)	WT (46)
17141	L688P (11 of 148)	No product	WT (17)	WT (18)	WT (26)	WT (20)	WT (116)
17144	WT (93)	WT (22)	WT (63)	WT (49)	WT (6)	No product	WT (16)
17147	WT (19)	WT (6)	WT (29)	WT (49)	WT (31)	WT (65)	WT (163)
17150	WT (29)	N.D.	N.D.	WT (22)	WT (9)	WT (74)	WT (102)
17153	WT (21)	WT (81)	WT (80)	WT (25)	WT (52)	WT (23)	WT (10)
17156	WT (92)	No product	No product	No product	WT (3)	No product	WT (8)
17165	WT (89)	N.D.	WT (100)	WT (69)	WT (30)	WT (14)	WT (7)
17171	WT (24)	WT (8)	WT (40)	WT (36)	N.D.	WT (71)	WT (89)
17174	L688P (12 of 68)	No product	WT (5)	N.D.	WT (21)	WT (92)	WT (12)
17186	WT (67)	WT (20)	No product	WT (13)	WT (10)	WT (54)	WT (66)
17192	WT (19)	N.D.	WT (90)	WT (5)	WT (3)	WT (116)	WT (5)
17207	WT (13)	WT (20)	WT (33)	WT (30)	WT (19)	WT (56)	WT (84)
17231	WT (92)	No product	WT (131)	No product	WT (20)	WT (8)	No product
17240	WT (2)	WT (6)	WT (94)	WT (30)	WT (6)	WT (85)	K801E (19 of 184)
17246	WT (34)	WT (9)	WT (40)	WT (38)	WT (3)	WT (54)	WT (70)
17273	WT (8)	WT (32)	WT (44)	WT (19)	WT (39)	WT (47)	WT (44)
17285	L688P (4 of 103)	WT (27)	WT (25)	L828 Stop (3 of 185)	WT (20)	WT (28)	WT (28)
17303	WT (16)	No product	WT (26)	WT (28)	WT (17)	WT (75)	WT (73)
17306	WT (88)	WT (13)	WT (37)	WT (102)	WT (10)	WT (23)	No product
17315	WT (29)	No product	WT (92)	WT (95)	WT (28)	WT (31)	WT (24)
17324	WT (91)	N.D.	WT (25)	L858R (35 of 238)	WT (2)	WT (71)	N.D.
17333	No product	N.D.	No product	WT (82)	WT (17)	WT (84)	WT (4)
17339	WT (33)	WT (18)	No product	L828 Stop (6 of 132)	N.D.	WT (93)	WT (71)
17360	WT (62)	WT (2)	No product	WT (53)	WT (89)	WT (15)	WT (2)

ФИГ. 3

*Наблюдаемая в клинике EGFr мутация- различная восприимчивость к препаратам Иресса и пантиумаб (in vitro)*



Мутация в гене EGFr (T790M), обнаруженная у NSCLC пациента, которая отвечает на комбинированную терапию паклитаксел/карбоплатин + пантиумаб

ФИГ. 4

## Экзон20.txt x His

```

1 GAAGCCTACGTGATGCCAGCGTGACA...ACCCCCACGTGTGCCGCCT 47
||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| |
1 GAAGCCTACGTGATGCCAGCGTGACAACCACCCACGTGTGCCGCCT 50
||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| |
48 GCTGGGCATCTGCCAACCTCACCGTGCACACTCATCACGCAGCTCATGC 97
||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| |
51 GCTGGGCATCTGCCAACCTCACCGTGCACACTCATCACGCAGCTCATGC 100
||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| |
98 CCTTCGGCTGCCCTGGACTATGTCCGGGAACACAAAGACAATATTGGC 147
||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| |
101 CCTTCGGCTGCCCTGGACTATGTCCGGGAACACAAAGACAATATTGGC 150
||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| |
148 TCCCAGTACCTGCTCACTGGTGTGCAGATCGCAAAG 186 SEQ ID NO: 52
||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| |
151 TCCCAGTACCTGCTCACTGGTGTGCAGATCGCAAAG 189 SEQ ID NO: 59

```

## Экзон20.pep x His.pep

```

1 EAYVMASVDN.PHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIG 49
||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| |
1 EAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIG 50
||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| |
50 SQYLLNWCVQIAK 62 SEQ ID NO: 62
||| ||||| ||||| |
51 SQYLLNWCVQIAK 63 SEQ ID NO: 21

```

Фиг. 5А

Exon20.txt x T790M.txt

1 GAAGCCTACGTGATGCCAGCGTGGACAACCCCCACGTGTGCCGCTGCT 50  
1 GAAGCCTACGTGATGCCAGCGTGGACAACCCCCACGTGTGCCGCTGCT 50  
  
51 GGGCATCTGCCCTACCTCCACCGTGCAACTCATCACCGCAGCTCATGCCCT 100  
51 GGGCATCTGCCCTACCTCCACCGTGCAACTCATCATGCAGCTCATGCCCT 100  
  
101 TCGGCTGCCCTCTGGACTATGTCGGGGACACAAAGACAATATTGGCTCC 150  
101 TCGGCTGCCCTCTGGACTATGTCGGGGACACAAAGACAATATTGGCTCC 150  
  
151 CAGTACCTGCTCAACTGGTGTGTCAGATCGCAAAG 186 SEQ ID NO: 63  
151 CAGTACCTGCTCAACTGGTGTGTCAGATCGCAAAG 186 SEQ ID NO: 64

### Exon20.pep x T790M.pep

1 EAYVMASVDNPHVCRLLGICLTLSTVQLITQLMPPFGCLLDYVREHKDNIGS 50  
 |||||  
 1 EAYVMASVDNPHVCRLLGICLTLSTVQLIMQLMPPFGCLLDYVREHKDNIGS 50  
 |||||  
 51 QYLLNWCVQIAK 62 SEQ ID NO: 65  
 |||||  
 51 QYLLNWCVQIAK 62 SEQ ID NO: 66  
 Фиг. 5В

Фиг. 5В

Exon18.txt x Q701H.txt

Exon18.pep x Q701H.pep

1 LVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTYK 41 SEQ ID NO: 69  
||||| ||||| ||||| ||||| |||||  
1 LVEPLTPSGEAPNHALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTYK 41 SEQ ID NO: 70

Фиг. 5С

Exon18.txt x L688P.txt

```

1 CTTGTGGAGCCTCTTACACCCAGTGGAGAAGCTCCAACCAAGCTCTCTT 50
| ||||||||| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
1 CCTGTGGAGCCTCTTACACCCAGTGGAGAAGCTCCAACCAAGCTCTCTT 50
51 GAGGATCTTGAAGGAAACTGAATTCAAAAAGATCAAAGTGCTGGGCTCCG 100
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
51 GAGGATCTTGAAGGAAACTGAATTCAAAAAGATCAAAGTGCTGGGCTCCG 100
101 GTGCGTTCGGCACGGTGTATAAG 123 SEQ ID NO: 71
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
101 GTGCGTTCGGCACGGTGTATAAG 123 SEQ ID NO: 72

```

Exon18.pep x L688P.pep

```

1 LVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYK 41 SEQ ID NO: 73
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
1 PVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYK 41 SEQ ID NO: 74
Фиг. 5D

```

PI3K-Exon9.txt x E545A.txt

```

1 GTAACAGACTAGCTAGAGACAAATGAATTAAAGGGAAATGACAAAGAACAG 50
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
1 GTAACAGACTAGCTAGAGACAAATGAATTAAAGGGAAATGACAAAGAACAG 50
51 CTCAAAGCAATTCTACACGAGATCCTCTCTGAAATCACTGAGCAGGA 100
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
51 CTCAAAGCAATTCTACACGAGATCCTCTCTGAAATCACTGAGCAGGA 100
101 GAAAGATTTCTATGGAGTCACAG.... 124 SEQ ID NO: 75
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
101 GAAAGATTTCTATGGAC.CACAGGTAA 127 SEQ ID NO: 76

```

PI3K-Exon9.pep x E545A.pep

```

1 NRLARDNELRENDKEQLKAISTRDPLSEITEQEKFDFLWSH. 40 SEQ ID NO: 77
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
1 NRLARDNELRENDKEQLKAISTRDPLSEITAQEKFDFLWITG 41 SEQ ID NO: 78
Фиг. 5E

```

PI3K-Exon20.txt x H1047L.txt

1 GTTCAGGAGATGTGTACAAGCTTATCTAGCTATTCGACAGCATGCCA 50  
1 GTTCAGGAGATGTGTACAAGCTTATCTAGCTATTCGACAGCATGCCA 50  
  
51 ATCTCTTCATAAAATCTTTCTCAATGATGCTTGGCTCTGAATGCCAGAA 100  
51 ATCTCTTCATAAAATCTTTCTCAATGATGCTTGGCTCTGAATGCCAGAA 100  
  
101 CTACAATCTTTGATGACATTGCATACATTGCGAAAGACCCCTAGCCTTAGA 150  
101 CTACAATCTTTGATGACATTGCATACATTGCGAAAGACCCCTAGCCTTAGA 150  
  
151 TAAAAGCTGAGCAAGAGGCTTGGAGTATTCATGAAACAAATGAATGATG 200  
151 TAAAAGCTGAGCAAGAGGCTTGGAGTATTCATGAAACAAATGAATGATG 200  
  
201 CACATCATGGTGGCTGGACAACAAAAATGGATTGGATCTCCACACAAATT 250  
201 CACTTCATGGTGGCTGGACAACAAAAATGGATTGGATCTCCACACAAATT 250  
  
251 AAACAGCATGCATTGAACTGA 271 SEQ ID NO: 79  
251 AAACAGCATGCATTGAACTGA 271 SEQ ID NO: 80

PI3K-Exon20.pep x H1047L.pep

1 FQEMCYKAYLAIRQHANLFINLFSMMLGSGMPPELQSFDIAYIRKTLAID 50  
|||  
1 FQEMCYKAYLAIRQHANLFINLFSMMLGSGMPPELQSFDIAYIRKTLAID 50  
  
51 KTEQEALEYFMKQMNDAHHGGWTTKMDWIFHTIKQHALN\* 90 SEQ ID NO: 81  
|||  
51 KTEQEALEYFMKQMNDAHLGGWTTKMDWIFHTIKQHALN\* 90 SEQ ID NO: 82

Фиг. 5F

(SEQ ID NO: 55) кДНК дикого типа EGFR

Фиг. 6А

(SEQ ID NO: 1) аминокислота дикого типа EGFR

MRPGTAGAA	LLALLAALCP	ASRALEEKKV	CQGTSNKL/TQ	LGTfedHFLS	50
LQRMFNNCEV	VLGNLLEITYV	QRNYLDSLFLK	TIQEVAGYVL	IALNTVERIP	100
LENLQLIIRGN	MYYENSVALA	VLSNSYDANKT	GLKELPMRNL	QEILHGAVRF	150
SNNPANCNE	SIQWRDIVSS	DLFSNMSMDF	QNHLGSCQKC	DPSCPNGSCW	200
GAGEENCQKL	TKLICAQQCS	GRCRGKSPSD	CCHNQCAAGC	TGPRESDCLV	250
CRKFRDEATC	KDTCPPLMLY	NPTTYQMDVN	PEGKYSFGAT	CVKKCPRNYY	300
VTDHGSCVRE	CGADSYEMEE	DGVRCKCKCE	GPCRKVCGNI	GIGEFKDSL	350
INATNWKHF	NCTISGSDLH	ILPVPAVRGDS	FTTHPTPLDLPQ	ELDLIKTVKE	400
ITGFLLTIQW	PENRTDLHAF	ENLEIIRGR	KQHGQFSLAV	VSLNITSLGL	450
RSLKEISDGD	VIISGNKNLIC	YANTINMKKL	FGTSGQKTKI	ISNRGENSCK	500
AIGQVCHALC	SPEGCWGPPE	RDCVSCRNVS	RGECLVDCKK	LLEGEPRFVV	550
ENSECIQCHP	ECLPQAMNIT	CTGRGPDCNI	QCANYIDGPH	CVKTCpagVM	600
GENNJIWVKY	ADAGHVCHLC	HPNCTYGCTG	PGLEGCPNTG	PKPISTLATGM	650
VGALLLLLVV	ALGIGLFLMR	RHIVRKRTLR	RLLQEREVELVE	PLTPSGEAPN	700
QALLRILKET	EFKKIKVLGS	GAFCTVYKGH	WIPEGEKJLT	PAVIAKELREA	750
TSPKRANKIEL	DEAYVMSV	NPHVCRLLGI	CLTSTVQLT	QLMPCFGCLLD	800
VYREHKDNIG	SQYLLNWVCQ	IAKGMNLYED	RRLVHVRDLAA	RNVLVKTPQH	850
VKITDFGLAK	LLGABEBKEYH	AEGGKVPIKW	MALESILHRI	YTHQSDVWSY	900
GTVWWEMLTM	GSKPYDGI	SEISSILERKG	ERLQPQPICT	IDVPMIMVKC	950
WMIDADSRPK	FRELIEFSK	MARDPQRYLV	IQGDERMHLP	SPTDSNFSYRA	1000
LMDEEDMDDV	VDADEYLIPQ	OQGFSSPS	RTPELSSLSA	TSNNSTVACI	1050
DRNGLQSCPI	KEDSFLQRYS	SDPTGALTED	SIDDTFLPV	EYINQSVPKR	1100
PAGSVQNPVY	HNPQPLNFPSS	RDPHYQDPHS	TAVGNPEYLN	TVQPTCVNST	1150
DFSHPWAQKA	GSHQISLDNP	DYQQDFFPK	AKPNQGIFKGS	TAENAEYLRV	1200
APOSSEFIGA					1210

Фиг. 6В

(SEQ ID NO: 41) κΔΗΚ EGFR (L688P)

Фиг. 6С

(SEQ ID NO: 2) аминокислота EGER (L688P)

MRPGTAGAA	LLALLAALCP	ASRALEEKV	CQGTSNLKLTQ	LGTFFEDHFLS	50
LQRMFNNCEV	VGLNLEITYV	QRNYDLSFLK	TIQEVAGYVL	IALNTVERIP	100
LENLQIIRGN	MYEYNSYALA	VLSNVDANKT	GLKELEMRRN	QEHLHGAVRF	150
SNNPANCNV	SIQWRDIVSS	DFLSNMSMDF	QNHLGSCQKC	DPSPCNGSCW	200
GAGEENCKL	TKTIAQOCGS	GRCRGKSPSD	CHCNCQAAGC	TGPRESDCLV	250
CRKPRDEATC	KDTCPPLMLY	NPTTYQMVDN	PEGKYSFGAT	CVKKCPRNYY	300
VTDHGSCVRA	CGADSYEMEE	DGVKRCKKCE	GPCRVCNGT	GIGEFKDSL	350
INATNKHFKP	NCTISLGDNL	ILPVAFRGRDS	FTHTTPLDLPQ	ELDILKTVKE	400
ITGFLLIQAW	PENRTDLHAF	ENLEIIRGRT	KQHQGQFSLAV	VSLNITSLGL	450
RSLEKISDGG	VIIISGNKNLC	YANTINWKKL	FGTSGQKTIK	ISNRGENSK	500
ATGQVCHALC	SPECWGWPPE	RDCVCSRNRV	RGRCVBDVKR	LLEGEPRFV	550
ENSECIOQCH	ECLPQAMNIT	CTGRGRDNCI	QCAHYIDGPH	CVKTCFAGVM	600
GENNTLWVVKY	ADAGHVCHLC	HPNCTVGCCTG	PGLEGCPING	PKPISTATGM	650
VGALLLILVV	ALAGIGLFMRR	RHIVRKRTLR	RLLQREPRVB	PLTPSGEAPN	700
QALLRILKET	EFKKIVKLGS	GAFGTIVYKGL	WIPEGEKVKI	PVAIKELREA	750
TSPKANKTEIL	DEAYVMASDV	NPHVCRRLGI	CLTSTVQLIT	QLMFFGCLLD	800
YVREHKDNIG	SQYLLNWVCQ	IAKGMNILED	RRLVHRDLAA	RNVLVKTFQH	850
VKTITDFGLAK	LLGAAEKEYHH	AEGGKVPTKW	MALESLTIHRI	YTHQDWSY	900
GVTWVELMITP	GSKPVDPGIP	SEISSILEKG	ERLPQOPPICT	IDVYIMIVKC	950
WMIDADSRPK	FRELIEIFSK	MARDPQRYLV	IQGDERMHML	SPTDSNFYRA	1000
LMDMEDDMDV	DVDAEYLTPQ	QGFQFSSPSTS	RTPLLSLSSA	TSMNNSTVACI	1050
DRNGLQSCPI	KEDSFEFLQRYS	SDPTGALTED	SIDDITFLPVP	EYINQSWEVKR	1100
PAGSVQNPVY	HNQFLNPAPS	RDPHYDQPHS	TAVGNPEYLN	TVQPTCVNST	1150
FDSFAHWQAK	GSHQISLNDNP	DYQQDFFPKE	AKPNGIFKGS	TAENAEYLRV	1200
APOSSEFIGA					1210

Фиг. 6Д

(SEQ ID NO: 40) κΔΗΚ EGFR (Q701H)

ATGCAGCCCCCTCCGGGAGCGGCCGGGGCAGCGCTCTGGCGCTGCTGGCGCTCGCCCGCGACTGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGTTTGCACAGGCA	100
CGAGATAACAAAGCTCACCGAGCTTGGGACTATTTCAGAATCATTTCTACCTTCTCAGAGGATGTCTTAAGACATCTTCTCAGAGGATGTCTTAAGACAT	200
TATCTATGTGCGAGAGGAATTATGATCTTCTCTTAAAGACCATCTCAGGAGGTGGCTGGTCTTATGCTCTTATGCCCTAACACAGTGAGGCCAATTCTC	300
TTGGAAAAACCTCTCGAGATCATCGAGGAATTATCTACTAGGAAAATTCTCATGCTTAGCAGTCTTATCTAATCTATGATGCAAATAAACAGGACTGAA	400
AGCTGCCCCATGAGAAAATTCTACAGGAATTCTCGATGGCCCGTGGGTTCTAGCAACAAACCTGCCCCGTGCAACCTGGAGAGCATCTCAGTGCGGGACAT	500
AGTCAGCAGCTGACTTCTCAGCAGAACATGTGAGTCTCAGAGAACCTCTGGGAGCTGGCAGCTGCCAAAGTGATCAAGCTGTCCTAATGGGGACTGTGG	600
GTTGCGAGAGGAGAGGAATTCTCGAGGAAACTGCGAGAACATGACCCAAATCTCTGCCCCAGACTGCTCTGGGGCTCTGGCAAGTCCCCACTGACTGCTGCCAC	700
ACCAGTGTGCTGAGGCTGACAGGCCCGGGAGAGCCACTGCTGGCTGGCCAAATTCCGAGAGCAAGGCCACGTGCAAGGACACCTGCCCCCCTACT	800
CATGCTCTCATACGACCCACACCTACAGGATGTGAGAACCCGGAGGGAAATTACAGCTTGTGGTCCACCTGGCTGAGAGAAGTGCTCCCCCTATTATGTC	900
GTGACAGATCACGGCTCTGGCTGAGCCAGCTGTGGGGCTGAGCAGTATGAGATGGAGGAGAGCAGCGTGGCCAGTGAAGTGTGAGAGCTGCGAAGGGCTTGTG	1000
GCAAAAGTGTGTAACGGAATAGGTATTGGTGAATTAAAGACTCACTCTCCATAAATGCTACGAATTAAACACTTCACCTCCATCAGTGG	1100
CGATCTCCACACATCTGGCGCTGGCAATTAGGGGTGACTCTCTACACATACTCTCCCTCTGGATCCACAGGAACCTGGATATTCTGAAACCCGTAAGGAA	1200
ATCACAGGGTTTTGTCTGATTGCTAGGCTGGCTGAAACACAGGACGCCCTCATGCTTGTAGAACCTGAAATCATCACGGCCAGGACCAACATG	1300
TCGATGTTCTCTTGTGACTCGTGCAGCTGAAACATACATCTTGGGATTACGCTCTCTAAGGGAGATAATCTGATGAGATGTGATAATTCTAGGAAACAA	1400
AAATTCTTGCTATGCAAAATACAATAACCTGGAAAATTCTGTTGGGACTCTCGGTGAGAAAACCAAAATTATAAGCAACACAGGTTGAAACAGCTGCAAG	1500
GCCACAGGGCAGGGTCTGCCATGCTCTGGCTGGGGCCAGGGGAGGGACTCTGGCTGGGAGGACTCTGGCTCTTGGCGGAATTGTCAGCGCAGGG	1600
ATGCGTGCAGACTGAGCTCTGGAGGGTGGAGCCAGGGACTTGTGAGGAGACTCTGATGCTACATGCCCCACAGTGCTCTGGCTCAGGCCAT	1700
GAACATCACCTGACAGGGACAGACAACCTGGCTGGGACTACATTGATGCTACCTGGGCCCCACTGCGCTCAAGGACTCTGCCCGGAGGACTCATG	1800
GGAGAAAACACACACCTGGCTGGGAGTACAGGCCGGGGCTGTGGCCACCTCTGGCCACCTACGAGGACTGACTGGCCAGGCTCTG	1900
AAGGCTCTGCCACAGAATGGGCTTAAGATCCGGTCTCATCCCGACTTGGGATGTGGGGCCCTCTCTGTGCTGTGGTCTGGCCCTGGGGATCGGCCCTCT	2000
CATGCGAAGGCCACATCTGGAGGCGACGGCTGCGGAGGCTGCTCAGGAGGGAGCTTGTGGACCTCTTACACCCAGTGGAGAACGCTCCAC	2100
CACGGCTCTGGAGGATCTGGAGGAACTTGGAGGAAATGAACTGAGGAGGCTGGCTGGGGCTGGCTGGGAGGCTGTATAAGGGACTCTGGATCCAC	2200
AAAGGTGAGAAAAGTTAAATTCTGGCTGATCAAGGAATTAAAGAGAACGAAACATCTGGGAGGAAAGCTGAGCTGCTGGGAGGAGCTGATGG	2300
CAGCGTGGACAACCCCCACGTGTCGGCCCTGCTGGGACATGCTCACCTCCACCGTGAACATCATCGCAGCTCATGCCCTTCGGCTGCCCTCTGGAC	2400
TATGTCGGGAGACACAAAGACAATTGGCTCTCCAGTACCTGGCTCAACTGTGTTGAGCATGCAAAGGGCATGAACACTTCTGGAGGACCTGCTGG	2500
TGCAACCGGACCTGGCAGGGAAACGCTACTGGTGGAAACACCGAGCAGCTGAGATCAAGATCACAGATTGGCTGGCCAAACTGCTGGTGGCGAGAGAA	2600
AGAATACCATGAGAAGAGGCAAAAGTGGCTATCAAGTGTGGATGGCATGGAATTACATTTTACAGAACATATACACCCACAGAGTGTGATCTGGAGCTAC	2700
GGGGTGAACCTTGGGACTGTGATGACCTTGTGGATCCAACGCCATTGACGGAAATTCTGGCCAGCGAGACTCTCTCCATCTGGAGAAAGGAGAACGCCCT	2800
CTCGACCCACCATATGTCATCATGATGCTACATGGTCAAGTGTGGATGAGACAGCTGGCCACCTGGCTGGAGTATGCTGGCTGGATCATGCC	2900
ATTCTCCAAAATGGCCCGAACACCCCCAGGGCTTCTGGTCAACTTGTGATGAGGAGGATGAAGAAAGTCACTGGCTACAGTCTACAGCTTACCTTCTGGCC	3000
CTGATGGATGAAGAAGACATGGAGCAGCTGGTGGATGCCAGCAGTACCTCATCCCACAGCAGGGCTTCTCAGCAGCCCTCCACGTCACTGGACTCCCC	3100
TCTCTGAGCTCTCTGAGCTCACCGAACAACTTCCACCCCTGGCTTGTGACTGAGAAATGGGCTGGCTCCACAGGAGAACAGCTTCTGCA	3200
GGCATACAGCTCACGACCCACAGGGCTCTGACTGGAGGAGCAGCATGACGACACTCTCTGGCTGAGATCATACATAAACACAGTGTGCTGCCAAAG	3300
CCCCGTTGCTCTGTGCGAGAATCTGTCTACACATCACGCTCTGTAACCCCCGGGGGAGAGACCCACACTACCGAGGACCCCCACAGCACTGCGATGG	3400
GCAACCCCCGAGTCTCAACACTCTCCACCCACCTGTGCAACAGCACATTGACAGCCCTGCCACTGGGGCCAGAAAGGCAGGCCACAAATTAGCT	3500
GCGCAACACCTGACTTACCCAGGAGGACTCTTCTCCCAAGGAGGCAAGCCAATGGCATCTTAAAGGGCTCCACAGCTGAGTAATGCAAGGTC	3600
GGGCCACAAAGCAGTGAATTATGGAGCATGA	3633

Фиг. 6Е

(SEQ ID NO: 3) аминокислота EGFR (Q701H)

MRPSGTAGAA	LLALLAALCP	ASRALEEKV	CQGTSNKL	TQ	LGT	FEDHFLS	50
LQRMFNNCEV	VLCGNLEITYV	QRNYDLSFLK	TIQEVAGYVL	I	ALNT	VERIP	100
LENLQITRGN	MYYENSYALA	VLSNSYDANKT	GLKEKPLMRNL	Q	ELIH	GAVRF	150
SNNPANCNVE	SIQWRDIVSS	DFLSNMSMDF	QNHLGSCQKC	D	SCP	PNGSCW	200
GAGEEENQKL	TKIICAQQCS	GRCRGKSPSD	CCHNQCAAGC	TG	PRES	DLCLV	250
CRKFRDEATC	KDTCPPLMLY	NPTTYQMDVN	PEGKYSFGAT	CVKK	CPRNV	Y	300
VTDHGSCVRA	CGADSYEMEE	DGVRKCKKCE	GPCRKVCGNGI	GIGE	FKD	DSL	350
INATNIKHFK	NCTSISGDLH	IILPVAFRGDS	FTHTPPFLDPQ	ELDIL	KT	VKE	400
ITGFLLIQAW	PENRDTLHAF	ENLEIIIRGRT	KQHQHGSFLAV	VSLN	ITS	LGL	450
RSLKIELSDG	VIISGNKNLIC	YANTINWKKL	FTGTSQGKTTKI	ISRN	GRGEN	SCK	500
ATGQVCHALC	SPEGCWGPEP	RDCVSCRNV	RGRRECVDKCK	LLEGE	PREF	V	550
ENSECIQCHP	ECLPQAMNT	CTGRGPDNCI	QCAYHIDGPH	CVKTC	CPAGVM		600
GENNTLUVWKY	ADAGHVCHLC	HNPNTCYGCTG	PGLEGCP	PKI	PSIAT	GM	650
VGALLLLLVV	ALGIGLFMRR	RHVIRKRTLRL	RLQZERELVE	PLT	PSGEAPN		700
HALLRILKET	EFKKIKVILGS	GAFGTVYKG	WIEPEGEVKV	PVA	KEBLR	EA	750
TSPKANKEIL	DEAYVMASVD	NPHVCRLLG	CLTSTVQLIT	QLMPFG	CLLD		800
YVREHKNDIG	SQYLLNWCVQ	IAKGMMYLED	RRLVHVRDLA	RNV	LVR	TFQH	850
VKITDFGLAK	LLGAEEKEYH	AEGGKVPIKW	MALESILHRY	YTHQ	SDWSY		900
GTVWELMTF	GSKFPYDGIPA	SEISSILEKG	ERLBQPPIC	IDVY	MTM	VK	950
WMIDADSRSR	FRSELIEFSK	MARDPQRYLV	IQGDERMHLP	SPTD	SNF	YRA	1000
LMDEEDMDDV	VDADEYLIPQ	QGFSSPSTS	RTPLLSSL	TSNN	NSTV	ACI	1050
DRNGLQSCPI	KEDSFQLYRS	SDPTGALTED	SIDDIFLPVP	EYINQ	SVE	PKR	1100
PAGSVQNWPV	HNQPLNAPS	RDPHYQDPHS	TAVGNPEYLN	TVQ	PTC	VNST	1150
FDSPWAHQK	GSHQISLDNP	DYQODFFPK	AKPNGIFKGS	TAENA	EY	LRV	1200
APQSSEFIGA							1210

Фиг. 6F

(SEQ ID NO: 42) кДНК EGFR делеция 15 п.о.

ATCGCACCCCTGGGAGCGGCCGGGGCAGCGCTCTGGCGCTGGCTGCGCTCTGCCCGCGAGTCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAAGTTTGCACAGCA 100  
 CGAGTAACAAGCTCACGCAGTGGCACTTTGAAGATCATTTCTCACGCCCTCCAGAGGATGTTCAATAACTGTGAGGTGTCCTTGGAATTGGAAAT 200  
 TACCTATGTGCAAGGAATTATGATCTTCCCTTAAAGACCATCCAGGAGGCTGGCTGGTATGTCCTCATGCCCTCAACACAGTGGAGCGAATTCT 300  
 TTGGAAAACCTGCAAGATCATCAGAGGAATATGTAATCAGAAATTCTATGCCCTAGCAGTCTTATCTAATCTATGATGCAAAATAAACCGACTGAAGG 400  
 AGCTGCCCATGAGAAATTACAGGAATCTGCATGGCGCGTGCAGCAACAAACCTGCCCTGTGCAACGTTGGAGAGACATCCAGTGGCGGGACAT 500  
 AGTCAGCAGTGCAGTGGACTGCCAACACTGAGAAACTCATCTGTGCCCCAGCAGTGTCTGGCGCTGCCAGTCCCAGTGCAGTCTGCCACA 600  
 GGTCAGGAGAGGAGAAACTGCCAACACTGAGAAACTCATCTGTGCCCCAGCAGTGTCTGGCGCTGCCAGTCCCAGTGCAGTCTGCCACA 700  
 ACCAGTGTGCTGCAGGCTGCAGCAGGCCGGAGACGGACTGCCCTGCTGCCAAATTCCGAGACGCCAGTGTGCAAGGACACCTGCCCGACT 800  
 CATGCTCTACAAACCCACAGTACAGATGATGATGAGACGCCGGAAATACAGCTTGGGCTGAGAAGAAGTGTCCCGTAATTATGTTG 900  
 GTGACAGATCACGGCTCGTGCCTGGCGACAGTATGAGATGAGGAAGACGCCGTCCCCAGTGTCAAAGAAGTGCAGAAGGGCTTGGC 1000  
 GCAAATGTCATAACGGAATAGGTATTGGTGAATTAAAGACTCACTCTCCATAAATGCTAGAAATTAAACACTTCAAAIAACTGACCTCCATCAGTGG 1100  
 CGATCTCCACATCTGCAAGTGGCATTTAGGGTGTGACTTACACATCTCTGATGATCCACATTGAAACAGGACTGATGATATTCTGAAAACCGTAAAGGAA 1200  
 ATCACAGGGTTTTGCTGATTTAGGCTTGCCCTGAAACAGGAGGGACCTCATGCCCTTGGAGAACCTGAGAAATCATACGCCAGGACCAAGCAATG 1300  
 GTCACTTTCTCTTGCACTGCTGAGCTGAAACATAACATCTTGGGATTAACGCTCCCTCAAGGAGATAAGTGTGATGGAGATGTAATTTCAGGAAACAA 1400  
 AAATTTGTCATGCAAAATGGAAGAAAATGGAAGGAAACACAGGAAATTTAAACAGCAACAGGAGTGAAGAAACAGCTGCAAG 1500  
 GCCACAGGCCAGGTGCGCATGCCCTGTGCTCCCCGGAGGGCTGCTGGCGCCGGAGGCCAGGGACTGCGCTCTTCCGGAAATGTCAGCCAGGGCAGGG 1600  
 AATGCGTGGACAAGTCAAGCTCTGGAGGGTGGAGCAAGGGAGTTGTGAGAAGTCTGAGTGTGATACAGTGCCACCCAGACTGCGCTGCCAGGCCAT 1700  
 GAACATCTGCAAGGCCAGGGAGAACACTGTATGGCACTGCCCACATCCACATCTGAGGACTGAGGACTGAGGACTGAGGACTGAGGACTGATG 1800  
 GGAGAAAACACCCCTGGTCTGGAGATACGAGACGCCGAGCTGTGCCCCACTGCTGCCACCTGTGCACTTCAAAACTGCCACCTACGGTCACTGGCCAGGTCTG 1900  
 AAGGCTGTCACAGTGGGCTTAAGTCCCGCATGCCACTGGGATGGTGGGGCCCTCTTGTGCTGTGGTGGCCCTGGGATGGCCCTT 2000  
 CATGCCAGGCCACATCGTGGAGCGCACGCTGGGAGGCTGCGAGCAGGAGAGGAGCTTGTGAGGACTTACACCCAGTGGAGAAACCTCCCAAC 2100  
 CAAGCTCTTGGAGGATCTTGAAGGAAACTGAATTCAAAAGATCAAGTGTGGGCTCCGGTCCGGTCAAGGAGTGTGATAAGGGACTCTGGATCCCG 2200  
 AAGGTGAGAAAGTAAAATTCCTGCCATCAAAACATCTGCCAAAGGCAACAGGAAATCTCGATGAGGCTCACTGTGATGGCAGGTGGACAAACCC 2300  
 CCACCTGTGCCGCGCTGCTGGGATCTGCTCACTCCACCGTCAACTCATACCCAGCTCATGCCCTTGGCTGCCCTCTGGACTATGTCGGGAACAC 2400  
 AAAGACAATATTCCTCCAGTACCTGCTCACTGGTGTGAGACTGCAACTTGGGATGGGACCTCTGGCTGCCCTGGACTCTGGGACCTGG 2500  
 CAGCAGGAAAGTACTGGTAAAGACCGCAGCATGTAAGATCACAGATTGGGCTGCCAAACTGCTGGTGGCAGGAAAGAATACCATGCGAGA 2600  
 AGGAGGCAAAGTGCCTATCAAGTGGGATGGCATIGGAATCAATTTCACAGAAATCTATACCCACAGAGTGTGATGTCGGAGCTACGGGTGACCGTTGG 2700  
 GAGTTGATGACCTTTGGGATCCAATGAGATGGGACATCCCTCCATCTCCGGTGGAGATCTGGCTGAGAATGGGACTCTGGGACCCATAT 2800  
 GTACCATGATGTCATCATGATCATGGTCAAGTGGCTGAGTGAAGCAGATGTCGGTGGAGATTGTCGGTGGAGTGTGATCATGCAATTCTCCAAAATGGC 2900  
 CCGAGACCCCCAGCGCTACCTGTGTCATTAGGGGATGAAAGAATGCAATTGCAAGTCTACAGACTTACCTTACCGTGCCTGATGGATGAAAGAA 3000  
 GACATGGACGACGCTGGTGGAGCAGGACTCTGCACTTCCACAGGCTCTTCTCAGCAGGACTCTGGCTGCCCTCTGACCTCTCTGA 3100  
 GTGCAACCAGAACATTCCACCGTGGCATTTGAGATAAGGGCTGCAAAAGTGTGTCCTCATCAAGGAAAGACGCTCTGGCAGGATACAGCTCAGA 3200  
 CCCACAGGCCGCTTGTACTGAGGACAGCATAGACGACACCTCTCCAGTGCCTGAAATACATAACAGTCCGTTCCAAAAGGCCGCTGGCTGTG 3300  
 CAGAATCCCTGTCTATCACAACTAGCCCTGCAACCCGCCGCCAGAGACCCACACTACAGGAGACCCCCCAGCACTGCACTGGCAACCCGGAGTATC 3400  
 TCAAACACTGTCAGCCCCACCTGTCAACAGCACATTGCAAGCCCTGCCCACTGGCCCAAGAGCCACCAAAATTAGCTGGACAAACCTGACTA 3500  
 CCAGCAGGACTCTTCTTCCAGGAAGCCAAGCCAAATGGCATTTAAGGGCTCCACAGTGTGAAATACCTAAGGAGTGTGCGCCACAAAGCAGT 3600  
 GAATTATTGGAGCATGA 3618

Фиг. 6Г

(SEQ ID NO: 4) аминокислота EGFR делеция 15 п.о.

MFRPSGTAGAA LLALLAALCP ASRALEEKV CQGTTSNKLTO LGTFEDHFLS 50  
 LQRMPNNCEV VLGNLEITVV QRNYDLSFLK TIQEVAGYVL IALNTVERIP 100  
 LENLQIIRGN MYYENSYALA VLSNYDANKT GLKELPMRNL QELIHGVAVRF 150  
 SNNPANCNVE SIQWRDIVSS DFLSNMSMDF QNHLGSCQKC DPSCPNGSCW 200  
 GAGEENQCKL TKIICQAQCS GRCRGKSPSD CCHNQCAAGC TGPRESDCLV 250  
 CRKFDRDEATC KDTCPPLMLY NPTTYQMDVN PEGKYSFGAT CVKKCPRNVY 300  
 VIDHGSCVRA CGADSYEMEE DGVRKCKKE GPCRKVNCNI GIGEFKDSL 350  
 INATNIKHFK NCTSISGDH ILPVAFRGS FTHTPPLDPQ ELDILKTVKE 400  
 ITGFLLIQAW PENRTDLHAF ENLEIIRGRI KQHQFSLAV VSLNITSLGL 450  
 RSLKEISDGD VIISGNKNLC YANTINWKL FGTSGQKTKI ISNRGENSK 500  
 ATCQVCHALC RDCVSCRNVS RGRCVCDKCK LLEGEPEFV 550  
 ENSECIQCHP ECLPQAMNIT CTGRGPDNCT QCAHYIDGPH CVKTCPAGVM 600  
 GENNTILVWKY ADAGHVCHLC HPNCTYGTCT PGLEGCPING PKIPISTATGM 650  
 VGALLLLLVV ALGIGLFMRR RHIVRKRLR RLLQERELVE PLTPSGEAPN 700  
 QALLRILKET EFKKIKVLSG GAFGTVKYKGL WIPEGEKVKI PVAIKTSPKA 750  
 NEKILDEAYV MASVDNPVHC RLLGICLTST VQLITQLMPF GCLLLDYVREH 800  
 KDNIGSQYLL NWCVQIAKGM NYLEDRLVH RDLAARNVLV KTPQHVKITD 850  
 FGLAKLLGAE EKEYHAEGKG VPIKWMALBS ILHRIYTHQS DVWSYGVTWW 900  
 ELMTFGSKPY DGIPASEISS ILEKGERLPQ PPICLTDVYM IMVKCWMIDA 950  
 DSRPKFRELJ IEFSKMARDP QRYLVQDGDE RMHLPSPTD NSFYRALMDEE 1000  
 DMDDVVDADE YLIPOQQFFS SPSTSRTPLL SSLSATSNNNS TVACIDRNGL 1050  
 QSCPIKEDSF LQRYSSDPTG ALTEDSITDT FLPVPEYINQ SVPKRPAGSV 1100  
 QNPVYHNQPL NPAPSRDPHY QDPHSTAVCN PEYLNTVQPT CVNSTFDSPA 1150  
 HWAQKGSHQI SLNDNPDYQD FFPKEAKPNG IFKGSTAENA EYLRVAPQSS 1200  
 EFIGA 1205

Фиг. 6Н

(SEQ ID NO: 43) κДНК EGFR (K745N)

ATGGCGACCCCTCGGGAGGCCGGGGCAGCCGCTCTGGCGCTGCGCTGCCCAGGGCTGGAGAAAAGAAAGTTTGCACAGGCA 100  
 CGACTAACAGCTACCCAGTTGGCACATTGAAGATCATTTCTCAGCCAGGAGATGTCAATACTGTGAGGTGGCTCTGGAAAT 200  
 TACCTATGTGCAGAGGAATTATGATCTTCTCTTAAAGACCATCCAGGGGTGGTTAGTCCTCATGGCCCAACACAGTGAGGCAATTCT 300  
 TTGGAAAACCTGAGATCAAGGAAATPATGACTACAGAAATTTCTCTGGCATGCCGGTGGCTCAGCAACACCCCTCTGCAAC 400  
 AGCTGCCCATGAGAAATTACAGGAAATCTCTGGCATGCCGGTGGCTCAGCAACACCCCTCTGCAAC 500  
 AGTCAGCAGTACTTCTCAGCAACATGCGATGACTCCAGAACCCACGGCAAAAGTGATGATCAGGCTGAGGCTGAGGCTGCTGG 600  
 GGTGCAAGGAGGGAGAATGTCGCAAAGTACGAAAAATCATCTGTGCCAGAGCTGCTCGGGCGGTGGCTGGCAAGTCCCCAGTGATGCTGCAC 700  
 ACCAGTGTGCTGCAGGCTGCACAGGCCCGGGAGAGCAGTGCCTGGCTGCGCAAAATTCGAGACAGGCCAGTGCAAGGACACCTGCCCAACT 800  
 CATGCTACAAACCCACAGGCTACAGTACAGGAAATTTCTGGCTGAGGAAATACAGCTTGTGGCCACAGTGTGAGATGAGGCTGAGGCTTGG 900  
 GTGACAGATCAACGGCTGCTGGCTGAGGCTGTGGGCCACAGTATGAGATGAGGAAAGACGGCTCGCAAGTGTAAGAAGTGCTGAGGGCTTGGC 1000  
 GCAACGATCAACGGCTGAGGCTGTGGCTGAGGCTGTGGGCCACAGTATGAGATGAGGAAATACCTGGCTACAGTGTGAGGCTTGGC 1100  
 CGACATCCACATCTGCCGGTGGCATTTAGGGTAGCTCTTCACACATACTCTCTGGATCACAGGAACTGGATATTCTGAAGAACCTAAAGGAA 1200  
 ATCACAGGGTTTGTGCAATTAGGGTAGCTCTGGCCATTTGAGAACCTATCATAGGCGCAGGACCAAGCRACATG 1300  
 GTCAGTGTCTCTCTGCTCTGGCTGAGCATPACATCTGGCTTACAGGCTCTGGCTGAGGAACTGATGATGAGGAGTCTGATTAATTTCAGGAAACAA 1400  
 AAATTTGTGCTATGCAAAATACAATAAACTGGAAAATACCTTGGGACCTCGCGTCAAGAAAACCCAAATPATAGCAACAGAGTGAAACAGCTGCAAG 1500  
 GCCACAGGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGG 1600  
 AATGCGATGCAACTGCAACGCTTCTGGAGGTTGAGGCAAGACTCTGAGGATCATGAGGCTCACAGTGCACCCAGAGTGCTGAGGCTGAGGCTGAGG 1700  
 GAACATCCACATCTGCCGGTGGCATTTAGGGTAGCTCTTCACACATACTCTCTGGATCACAGGAACTGGATATTCTGAAGAACCTAAAGGAA 1800  
 ATCACAGGGTTTGTGCAATTAGGGTAGCTCTGGCCATTTGAGAACCTATCATAGGCGCAGGACCAAGCRACATG 1900  
 AAGGCTGTCACAAAGGATGGGCTAAGGTCUGCTCACTGGCCTACAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGG 2000  
 CATGCGAGGCCAACATCTGGTGGAGGCGAACCTGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGG 2100  
 CAAACCTCTTGTGAGGATCTTGAAGGAAACTGAAATCAAAAGATCAAGATGCTGGGCTCGGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGG 2200  
 AAGGTGAGAAAGTAACTGAAATTAAGGAAAGCAACATGCTGGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGG 2300  
 CAGCGTGGACACCCCCACGTGTCGCCCCCTGGCATCTGCTCACCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGG 2400  
 TATGTCGCGGAAACACAAGACAATATTGGCTCCAGTACCTGCTGCAACTGTGTTGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGG 2500  
 TGCAACGGCAGCTGCGACAGGAGCTGAGTGGGAAACACCGCAGCATGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGG 2600  
 AGAATACCATCAGAAGAGGCAAAAGGCTTATCAACTGGATGTTGCAATTGGAACTTACAGAAGTATATAACCCACAGAGTGATGCTGAGGCTAC 2700  
 GGGGTGACGGTGGAGTTGGATGACCTTGTGATCAAGGCAATCTGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGG 2800  
 CTCACGGCACCCATATGATCATCGATGTACATGATGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGG 2900  
 ATTCTCCAATGTCGCGGAGGCCCCAGCCGCTGGCTACCTTGCTCATTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGG 3000  
 CTGATGGATGAAAGAACGACATGGGAGACTGGTGGATGCCAGAGTACCTCCTACACCAAGGGCTTCTCAGGCGCCCTCCAGCTCACGGACTCCGG 3100  
 TCCCTGAGGCTCTGAGTGCACACGCAACAACTTCCACCCAGCTGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGG 3200  
 GCGATAGCCTGCGACAGGCGCCACTGAGGACAGCATGAGGACACCTCCCTGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGGCTGAGG 3300  
 CCCGCTGGCTCTGCGAAATCCCTGCTATCACAAATCAGGCTCTGCAACCCGGCCAGCAGAGACCCACACTACCCAGGACCCACAGCACTGAGGCTGAGG 3400  
 GCAACCCCGAGTATCTCAACACTGTCGACGGCCACCTGTGTCACAGCACATGACAGCCCTGCCACTGGGCCAGAAAGGAGCCACAAATTAGGCT 3500  
 GGACAACCCCTGACTACACAGGAGACTCTTICCCCAAGGAAGCCAAGGCAATGGCATTTAAGGGCTCCACAGCTGAGAATACCTAAGGCTGAGGCTGAGG 3600  
 CGGCCAACAAAGCAGTGAATTATGGAGCATGA 3633

Фиг. 6I

(SEQ ID NO: 5) αминокислота EGFR (K745N)

MRPSGTAGAA LLALLAALCP ASRALEEKV CQGTSNKLHQ LGTFEDHFLS 50  
 LORMFNNEV VLGNLEITTYV QRNYDLSFLK TIQEVAGYVL IALNTVERIP 100  
 LENLQIIRGN MYYENSYALA VLSNYDANKT GLKELPMRNL QEIILHGAVERF 150  
 SNNPALCNVE SIQWRDIVSS DFLSNMSMDF QNHLGSCQKC DPSCPNGSCW 200  
 GAGEENCQKL TKIICAQQLS GRCRGKSPSD CCHNQCAAGC TGPRESDCLV 250  
 CRKFRDEATC KDTCPPLMLY NPTTYQMDVN PEKGYSFGAT CVKCPRNIV 300  
 VTDHGSCVRA CGADSYEMEE DGVRKCKKCE GPCRKVNGI GIGEPKDSL 350  
 INATNIHKFK NCTSIISGD LH ILPVAFRGDS FTHTPPLDQ ELDILKTVKE 400  
 ITGFLLIQAW PENRTDLHAF ENLEIIRGRT KQHGFQSLAV VSLNITSLGL 450  
 RSLKEISDGD VIISGNKNLC YANTINWKKL FGTGQSKTKI ISNRGENSK 500  
 ATGQVCHALC SPECGWGPPEP RDCVSCRNVS RGRCVDKCK LLEGEPRFV 550  
 ENSECIQCHP ECLPQAMNIT CTGRGPDNCI QCAHYIDGPH CVKTCPAGVM 600  
 GENNTLVWKY ADAGHVCHLC HPNCTYGC TG PGLEGCPNG PKIPSIATGM 650  
 VGALLLLLVV ALGTIGLFMR RHIVRKRTL RLLQERELVE PLTPSGEAPN 700  
 QALRLRILKET EFKKIKVLGS GAFGTIVYKGL WIPEGEVKVI PVAINELREA 750  
 TSPKANKEIL DEAYVMASVD NPHVCRLLGI CLTSTVQLIT QLMPFGCILLD 800  
 YVREHKDNIG SQYLLNWCVQ IAKGMNYLED RRLVHRDAA RNVLVKTPOH 850  
 VKITDFGLAK LLGABEKEYH AEGGKVPIK MALESILHRI YTHQSDVWSY 900  
 GVTVWELMTF GSKFYDGIPA SEISSILEKQ ERLFOPPICT IDVYMIIMVKC 950  
 WMIDADSRRPK FRELLIEFSK MARDPQRYLV IQGDERMHLP SPTDSNFYRA 1000  
 LMDEEDMDDV VDADEEYLIPQ QGFFSSPSTS RTPLSSLSSA TSNNNSTVACI 1050  
 DRNGLQSCPI KEDSFLQORYS SDPTGALTED SIDDTFLPVP EYINQSVPKR 1100  
 PAGSVQNPFVY HNQPLNPAPS RDPHYQDPHS TAVGNPEYLN TVQPTCVNST 1150  
 FDSPAHWAQK GSHQISLDNP DYQQDFPKA AKPNGLFKGS TAENAELYRV 1200  
 APQSSSEFIGA 1210

Фиг. 6J

(SEQ ID NO: 44) κΔΗΚ EGFR (C781R)

Фиг. 6К

(SEQ ID NO: 6) аминокислота EGFR (C781R)

MRRPSGTAGAA	LLALLAALCP	ASRALEEKV	CQGTTSNKL	TQ	LGT	FEDHFLS	50
LQRMPFNNECEV	VVLGNLBEITVY	QRNYDLSFLK	TIQEVAQYVL	I	ALNTVERIP	100	
LENLQIIQRN	MYYENSYALA	WNLSSYNDAKT	GLKELPMLWRD	QF	TLHQGAVR	150	
SNMNPALCNVE	SIQWRDIVSS	DFLSNMMSDF	QNHQLGSCQKC	DP	SPCGNCSCW	200	
GAGEENCOOKL	TKIIACQOC	GRCRKGSPSD	CCHNQCAAGC	TG	PRESDCLV	250	
CRKFRDEATC	KDTCPPLM	NPTTFTQMDVN	PEKGYSFQAT	CV	VKRCPRNVY	300	
VTDHGSCVRA	CGADSYEMES	DGVKRCKKME	GPCRKVCVNGI	GI	FEKFDDLS	350	
INATNIKHF	NCTSISGDLH	ILPVAFVRGDS	FTHTTPPLDPQ	ELD	IJKTVE	400	
ITGFLLIQQA	PENRRTDLHAF	EELEIRIIRGRT	KHQHGFSCLAV	VSL	UNITSLGL	450	
RSLKEISDGD	VILISGKNNLC	YANTINWKLL	FGTSQGKTKI	IS	NRGENSK	500	
ATGQVCHALC	SPEGCWGPEP	RDCVSRVNS	RGRRCVDKCK	LL	EBCPRETFV	550	
ENSECTIQCHP	ECLPQAHMTC	CTGRGPDNCT	OCAHYIDGPH	CV	RTCPCAGVM	600	
GENNTLWVVKY	ADAGHCHVCLC	HTPNITGCTG	PGLEGCPTNG	KPL	PSATGFM	650	
VGALLLILLLVV	ALGIGLFLMRR	RHIVRKRTLR	RLLQERELVB	PLP	PSGEAPN	700	
QALLRANKEL	EFKKIKVLVGS	GAFTGTVYGL	WIPEGEVKVI	PVA	IKSELREA	750	
TPSKRANKEL	DEAYVMASVS	NPHVCRLLG	RLTSTVOLIT	OLM	PGFCGILLD	800	
YVREHKDNIG	SOYLLNWVQC	IAKGMMYED	RRLVHDRLLA	RNV	LVLVKTPH	850	
VKITDFFGLAK	LLGCAEBKTY	AEGGKVPIKW	MALESILHRI	YT	HQSJDWVSY	900	
GFTVWBLMFT	GSKPYDGPA	SEISSLLEKE	ERLPOLPPIC	IDV	VMYMKV	950	
WMIDADSRPK	FRELLIEFSK	MARDPORYLV	IQGDERMLHP	SP	UDSNFYRA	1000	
LMDEEDVW	VDAADEYLIPQ	QGFFFSSPSTS	RTPLLSLSSA	TSNN	STVACI	1050	
DRNGLQSCPI	KEDSFLLORYS	SDTGPALTED	SIDDTFLFPV	EYINOS	VQPKR	1100	
PAGSVONPVY	HNQFLNPAPS	RDPHYODPHS	TAVGNPBEYL	TV	QPTCVNST	1150	
FDPSWNAWQK	GSHQISLDNP	DYQQDFPFKE	AKPNGIFKGS	TA	NAEYLRV	1200	
APOSSEFIIG						1210	

Фиг. 61.

(SEQ ID NO: 46) кДНК EGFR с инсерцией HIS (гистидина) после аминокислоты в положении 771

Фиг. 6М

(SEQ ID NO: 7) аминокислота EGFR с инсерцией HIS (гистидина) после аминокислоты в положении 771

MPRSGTAGAA	LLALLAALCP	ASRALEEKV	CQGTTSNLKTQ	LGFEDHFLS	50
LQRMPNNCEV	VVLGNLEIYTIV	QRNDYLSLFSK	TIQEAVGTVL	IAINTVERIF	100
LENLQITRGN	MYEYNSYEN	VLNSYNDANKT	GLKELPAGMV	QEILHGAVRF	150
SNNPANCNVE	SIQMRDIVSS	DFLSNMSMDF	QNHHLGSCQKC	DPSCPNGSCW	200
GAGEEENQKL	TIKIACQQCS	GRCRGKSFD	CCHNQAAAGC	TGEPRESCLDV	250
CRFRDEATC	KDTCPPLMLY	NPTTYOMDW	PBGKYSFGAT	CVKKPCPRNVY	300
VTDHGSCVRA	CGADSYEMEE	DGVKRCKKCE	GBCPRXVCNGI	GIGEFKDLSL	350
INATNIMKHF	NCTISGDLH	ILPVAFGRDS	FTHTTPPLDF	ELDILKTVKE	400
ITGFLLIQAW	PENKRTDLHAF	ENLEIETRGR	KHQHGQSLAV	VSLNLTISLGL	450
RSLKBIISDG	VIISGPNKWL	YANTINWKL	FTGSGTKTKI	ISNRGENSK	500
ATGQVCHALC	SPEGCWGPPE	RDCVS CRNVS	GRGECVDKDL	LLEGEPRFV	550
ENSECIQCHP	ECLPQAMNT	CTGRGPDNCI	QCAHYLDGPH	CVKTC PAGVM	600
GENNFIWVKY	ADAGHVCUHL	HPNCTYGTG	PGLEGCPPTNG	PKIPSITGM	650
VGALLLNUUV	ALGIGLFLMRR	RHIVKERTLRL	RLRQERELVE	PLPTSPGEAPN	700
QALLRILKET	BFKKIKLVLS	GAFGTIVYKGL	WIPEGBKVKI	PVAIKEBLRE	750
STS PANKANE	DEAYIVMASVD	NPHFVCRLLG	ICLTSTVQLI	TLQMPFFGCLL	800
DYVREHKHDN	GSQYLLNWCV	QIAKGMNYLE	DRRLVHRDLA	ARVNLUVKTPQ	850
HVKVITDFGLA	KLLGABEKKY	HAEGKGKVPK	WMALESILIR	IYTHQSVDWS	900
YGTWTWELMT	FGSKPYDGP	ASEISSILEK	GERLPQPPI	TIDVYIMIMWV	950
CWMIDADSRP	KFRELLIEFS	KMARDBPQRYL	VIQGDERMHM	PSPTD SNSFYR	1000
ALMDMEWBB	VUDADELYIP	QOGGFFSSP	SPTPLPLSSL	ATSNNSVTCAR	1050
IDRNLGQSCP	IKEDSFQLRY	SSDPTGALTE	SDIDDTFLEV	PEVINOVSVPK	1100
RPGAVSQNPV	YHNQPLNPAP	SRDPHYQDPM	STA VGNPEYL	NTVQPTCVNS	1150
TFDPSFAHQA	KGSHQISLDN	PDYQDFFFPK	EAKPQNGIFKG	STAENAEYL	1200
VAPOSSEFIG	A				1211

Фиг. 6N

## (SEQ ID NO: 45) κДНК EGFR (T790M)

ATGCGACCCCTCGGGACGGCCGGGGCAGGCCTCGCGCTGGCTGCGCTGCCCCGGGAGTCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGTTGCCAAGGCA 100  
 CGAGTAACAAAGCTCACGCAGITGGGACTTTTGAAAGATCATTTCTCACGGCTCCAGAGGATGTTCAATAACTGTGAGGTGGTCCCTPGGAATTGGAAAT 200  
 TACCTATGTGAGAGGAATTATGATCTTCTCTTAAAGACCATCCACAGGGTGGCTGGTTATGCTCTCATGCCCTCAACACAGTGGAGCGAATTCCCT 300  
 TTGGAAAACCTGCAGATCAGAGGAATATGTACTACGAAAATTCCTATGCCCTAGCTTATCTAACTATGCAAAATAAACCGGACTGAAGG 400  
 AGCTGCCCATGAGAAATTACAGGAATTCCTGCAGTGGCCCTGGCTTCAAGCAGACCCCTCCCTGCAACGAGGAGACATCCAGTGGCGGGACAT 500  
 AGTCAGCAGTGCACITTCAGACACATGTGATGAGCTTCAGAACCCCTGGGAGCTGCAAAAGTGTGATGCCAACGCTGTCCAATGGGAGCTG 600  
 GGTGCAGGAGGGAGAACTGCAGAAAATGACCAAATCATGTGCCAGCAGTGCTCCGGCCTGCCGTGGCAAGTCCCCAGTGAATGCTGCCACA 700  
 ACCAGTGTGCTGAGCTGAGCTGACAGGGAGCGACTGCCGGCAATTCCCGAGACGAAACCCCTGGCAAGGAGACACCCTGCCCTCCACT 800  
 CATGCTCTACACCCACCGTACCGAGATGATGATGCTGGCCACCTGGCTGAAGAAGTGTCCCCTGTAATTATGTG 900  
 GTGACAGATCACGGCTGCTGCCGAGGCTGTGGGCCAGCTAGTGAAGGAGACGGCTGCCGAAGTGAAGAAGTGCAGGAGGGCTTGC 1000  
 GCAGGAGTGTAAAGGAATAGGATTTGGGAATTAAAGACTCACTCTCACTGAGAATGGGAGAAGCAGGCTGCCGAAGTGAAGAAGTGCAGGAGGGCTTGC 1100  
 CGATCTCCACATCTGGCTGGGATTAGGGAGTACTCTCTCACACATACTCTCTCTGAGTCCACAGGAATGGAATTCTGAAAACCTAAAGGAA 1200  
 ATCACAGGGTTTTGCTGATTAGCTTGGCTGAAAACAGGACGGACCTCATGCCCTTGAGAACCTAGAAATCATACGCCAGGACCAAGAACATG 1300  
 GTCATCTCTCTGCTGACCTGACACATAACATCCTTGGAATGAGGAGATAAGTGAATTTCAAGGAAACAA 1400  
 AAATTTGTGCTPATGAAATAACTGGAAAATTTGGGACCTCCCGTCAAGAAACCAAAATTATAAGAACAGAGGTGAAAACAGCTGCAAG 1500  
 GCCCAGGGCAGGCTGCCATGCCCTGTGCTCCCCGAGGGCTGTGGGCCAGGGACTGCGTCTTGGCGGAATGTCAGCCAGGGCAG 1600  
 ATGCGTGGCAAGTGCAGAATCTCTGGGAGGACTGAGGAGATGGGAGAATGGGAGAATCTGAGTGCAGGACTACGTCACCTGACATG 1700  
 GAACATCACCTGACAGGGGACAGAACACTGTATCCAGTGTGCCACTACATTGACGGGCCCCACTGGCTAAGGACTGCCGGCAAGGAGTC 1800  
 GGAGAAAACACACCCCTGGCTGGAGTAGCAGACGCCGGCATGTGCCCACCTGTGCAATCCAAACTGCACTACGGATGCACTGGGCCAGGTCTTG 1900  
 AAGGTGCTTCTGCAAGAATGGGCTCCAGTCAAGGACCTGGGATGAGGAGATGGGATGCTGGGATGCTGGGATGCGCTCTT 2000  
 CATGGCGAGGGCAGCACATCTGAGGCGACCTGCGTGGGGCTGCTGGAGGAGACTGCTGGGCTCCAGTGGAGAACCTCCCAAC 2100  
 CAAGCTCTGAGGATCTGAGGAAACTGAAATCTAAAGAATCAAAGTGTGCGTCCGGTGTGGCACGGTGTATAAGGAGACTCTGATGCCAG 2200  
 AAGGTGAGAAAGTTAAATCTCCGCTGCTATCAAGGAATTAAAGAGAACATCTCGGAACAGGAAATCTCGATGAGGCTACGGTGTGG 2300  
 CAGCGTGGGACAACCCCCACCTGGCTGCCCTGCTGGGCATCTGCCCTCACCTCCACGGCAACTCATGCACTCATGCCCTCGCTCCCTGGAC 2400  
 TATGTCGGGAAACACAAAGACAATATTGGCTCCCACTGCTCACTGGTGTGAGATGCAAAAGGGATGAAACTACTGGAGGACCGCTCGCTTG 2500  
 TGCACCCGCACTGGCAGGCAAGTGTGGGAAACACCCGAGCATGCAAGGAGCATGCAAGGAGCTGGGATGCTGGGTGCGGAAGGAGAA 2600  
 AGAATACCATGCAAGAGGCAAAAGTGCCTATCAAGTGGATGCACTGGGATCAAGGAAATTTACAGAAATCTAACCCACCAAGTGTCTGGAGCTAC 2700  
 GGGGTGACCGTTGGGAGTTGACCTTGGATCCAAGGCAATGACGGAAATCCCTGCCAGGAGATCTCTCCATCTGGAGAAAGGAGAACGCC 2800  
 CTCAGCCACCCATATGATCACTGCACTGTCAGTGTGAGTGGGATGAGTGGCAGAGTAGTGCCTCAAGTGGTGTGAGTTGATCATCGA 2900  
 ATTCTCAAATGGCCAGAACCCCCCAGGCCCTACCTTGTGATTAGGGGATGAAAGAATGCAATTGCAAGTCTCACAGACTCCAACTTCTACCGTGGC 3000  
 CTGATGGATGAGAAGAACATGAGCAGCTGGATGCCGAGGAGTACCTCATCCCACAGCAGGGCTTCTGCAAGGCCCTCACCTCACGGACTCCCC 3100  
 TCTGAGCTCTGACTGCAAGGCAACAACTTCCACCGTGGCTGATGAGTGAAGAAATGGCTGCAAGGCTGAGCTTCTTGC 3200  
 CGGATACAGCTGAGCCCCACAGGGCCCTGACTGAGGACAGCATAGGCCACCTTCTCCCGTGAATACATAACCCAGTGGCTTCCAAAAGG 3300  
 CCCGCTGGCTCTGTGAGAACCTCTATCACAACTCAGCTCTGAACCCCGCCGCCAGCAGAGAACCCACACTACAGGACCCCCACAGCACTGCACTGG 3400  
 GCAACCCCCGAGTATCTCAACACTGTCAGCCACCTGTGCAACGACATCTGCAAGGCAACTGGCTTCACTGGCCAGAAAGCAGGCCAACAAATTAGCCT 3500  
 GGACAACCCCTGACTACCAAGCAGGACTTCTTCCAAAGGAAAGCCAATGGCATCTTAAAGGCTCCACAGCTGAAAATGCAAAATCTAAGGGTC 3600  
 GCGCCACAAAGCAGTGAATTATTGGAGCATGA 3633

Фиг. 6О

## (SEQ ID NO: 8) аминокислота EGFR (T790M)

MPSGTAGAA LLALLAALCP ASRALEEKV CQGTSNKLQ LGTFEDHFLS 50  
 LQRMFNNEV VLGNLEIIVY QNYDLSFLK TIQEVAQYVL IALNTVERIP 100  
 LENLQIIRGN MYYENSYALA VLSNYDANKT GLKELPMRNQ QEILHGAVRF 150  
 SNNPANCNVE SIQWRDIVSS DFLSNMSMDF QNHLGSCQKC DPSCPNGSCW 200  
 GAGEENQKL TKITCAQQCS GRCRGRSPSD CCHNQCAAGC TGPFRESDCLV 250  
 CRKFRDEATC KDTCPPLMLY NPTTYQMDVN PEKGYSFGAT CVKKCPRNRY 300  
 VTDHGSCVRA CGADSYEMBE DGVRKCKKCE GPCRKVNCNI GIGEFKDSL 350  
 INATNIKHFK NCTSISGDH ILPVAFRGS FTHTPPLDPQ ELDILKTVKE 400  
 ITGFLLIQAW PENRTDLHAF ENLEIIIRGRT KQHGFQSLAV VSINITSLGL 450  
 RSLKEISDGD YIISGNKNLIC YANTINWKL FGTSQKTKI ISNRGENSK 500  
 ATGQVCHALC SPEGCGWGPPEP RDCVSCRNVS RGRCVVDKCK LLEGEPRFV 550  
 ENSECIQCHP ECLPQAMNIT CTGRGPDNCI QCAHYIDGPH CVKTCPAGVM 600  
 GENINTLWVKY ADAGHVCHLC HPNCTYCTG PGLECPPTNG PKIPISTATGM 650  
 VGALLLLLLVV ALGIGLFMRR RHIVRKRTLRL RLLQERELVE PLTPSGEAPN 700  
 QALLRILKET EFKKIKVLGS GAFGTVYKGL WIPEGEKVKI PVAIKLREA 750  
 TSPKANKEIL DEAYVMASD NPHVCRLLGI CLTSTVQLIM QLMFFGCLLD 800  
 YVREHKDNIG SQYLLNWCVQ IAKGMNYLED RRLVHRDLAA RNVLVKTPOH 850  
 VKITDFGLAK LLGAEEEKEYH AEGGKVPIKWA MALESILHRI YTHQSDVWSY 900  
 GVVVWELMTF GSXPYDGIPA SEISSILEKG ERLPQPPICT IDVYMIMVK 950  
 WMIDADSRPK FRELIIEFSK MARDPQRYLIV IOQDERMHLP SPIDTSNFYRA 1000  
 LMDDEEDMDDV VDADEYLIPQ QGFFSSPSTS RTPLISSLQA TSNNNSTVACI 1050  
 DRNGLQSCPI KEDSFLQRYS SDPTGALTED SIDDTFLPVP EYINOSVPKR 1100  
 PAGSVQNPVY HNQPLNPPS RDPHYQDPHS TAVGNPEYLN TVQPTCVNST 1150  
 FDSPAHHWAQK GSHQISLDNP DYQQDFPK AKPNGIFKGS TAENAELYRV 1200  
 APQSSEFIGA 1210

Фиг. 6Р

(SEQ ID NO: 56) κДНК EGFR L828stop

Фиг. 6Q

(SEQ ID NO: 9) аминокислота EGFR L828stop

MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKKVCQGTSNKLTLQGLTFEDHFLS  
LQRMFNNCEVVLGNLITYVQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIALNTVERIP  
LENLQIIRGNMYYENSYALAVLSNSYDANKTGLPMLRNLQEIILHGAVRF  
SNNPALCNVESIQWRDVSSDFLNSMSDFQNHLGSCQKDCPSCPNQGSCW  
GAGEENCQKLTKIICQAQCSGRCKSPSDCCHNQCACTGCPRESDCLV  
CRKFRDEATCKDTCPPLMVNPITTYQMDVNPEGKYSFGATCVKKPCRNYV  
VTDHGSCVRACGADSYEEMEEDGVRKCKCEGPCKVNCNGIGIGIEFKDSL  
SINATNIKHFKNCTSISGDHLILPVAFRGDSFTHTPPPLDPQELDILKTVKE  
ITGFLLIOQAWPENNRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSGL  
RSLKEIISDGDTIISGNKLNLYCANTINWKFLKGTSQGKTIILSNGRENSCK  
ATGQVCHALCSPECGCWGPEPRDCVSCSRNSVRSGRCVDKCILLEGEPREFV  
ENSECIOQCHPECLPQAMNITCTGRGPNDCTQCAHYIDGPHCVKTCPAGVM  
GENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPINGPKIPSIAATGM  
VGALLLILLLLVALGTGLFMRRRRHIVRKRTLRRRLQEREELVEPLTPSGEAPN  
QALLRILKETEFKAKVILGSGAFTVKGWIPIEGEVKVLIPVAIKELREA  
TSPKANKEILDEAYMAVSNDPHCVRCLLGCILSTVQLITOLMPFGCLLD  
YXREHKDNIGSOYLLNWCVQIAKGMYN

Фиг. 6R

(SEQ ID NO: 47) κΔΗΚ EGFR (Q849R)

Фиг. 6S

(SEQ ID NO: 10) аминокислота EGFR (Q849R)

MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEKKVCQGTSNKLTLQGLTFEDHFLS  
LQRMFNNCEVVLGNLETTVQRNYDLSFLKTIQEVAVVILAIANTVERIP  
LENLQTIRGNMYYENSYALAVLSNYDANKTGLKELPMRNQLQEILHGAVRF  
SNNPANCNVESTQWRDITVSSDPLSNMSMDFQNHLQGSCQKDCPSCPNGSCW  
GAGEENCQKLTKIICAOQCSGRCKGSPSDCCHNQCAAGCTGPRESDCLV  
CRKFRDEATCKDTCPPLMLYNPTTYQMDVNPEGKYSFGATCVKKPCRNYV  
VTDHGSVCACGADSYEMEEDGVRKCKKCEGPCRVCNGIGIGIFEFKDSLS  
INATNIKFHKNTSISQSDLHILPVAFRGDSFTHTPPFLDQELDILKTVKE  
ITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHQHFSLAVVSLNTISLGL  
RSLKEISDGDVIIISGNKNCYANTINWWKLFGTSGQKTIISNRGENGSCK  
ATGQVCHALCSPEGCWGPPEPRDCVSCRNSRGRECVDKCKLLEGEPREFV  
ENSECIOQCHPECLPQAMNITCTIGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPGAVM  
GENINTLVWKYADAGHGVCHLCHFNCTYGTCPGPLEGCPTEGKIPSIATGM  
VGALLLILVALGIGLFLMRRRTVTRKRTLRLQERELVEPLTPIGSEAPN  
QALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVKGLWIPEGERVKTPVAIKELREA  
TSPKANKEILDEAYVMAVDNPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLD  
YVREHKNDIGSQYLLNWCVQIAKGMYLEDDRLRLLVRDLAARNVLVKTPRH  
VKITDFFGLAKLILGAEEKHYAEGGKVPIKWMALESRNLRIYTHQSDWSY  
GVTWELMTFGSKPYDGIPASEIISILEKGERLPQPPCITDVYIMVMKVC  
WMIDADSRPKFRELIIEFSKMARPDQRYLVIQGDERMHLPSTDSNFYRA  
LMDEEDMDVDADEYLIPIPQQGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACI  
DRNLQSCPPIKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYIINQSVPKR  
PAGSVQNPVYHNQPLNAPSPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNTVQPTCVNST  
FDSPAHHWAQKGSHQISLDNPDYQODFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRV  
APQSSEFIGA

Фиг. 6Т

(SEQ ID NO: 61) κΔΗΚ EGFR (L858R)

Фиг. 6U

## (SEQ ID NO: 11) аминокислота EGFR (L858R)

MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKVCGTSNKLITQLTGFEDHFLS  
 LQRMFMNCEVVLGNLEITVQRNYDLSFLKTIQEVAQYVLIALNTVERIP  
 LENLQIIRGNMYYENSYALAVLSNYSYDANKTGLKELPMRNLQEILHGAVRF  
 SNNPACLNVESIQWRDIVSSDFLSNSMDFQNHLGSCQKCDPSCPNGSCW  
 GAGEENCQKLTKIICAQOCSGRCRGKSPSDCCHNQCAAGCTGPRESDCLV  
 CRKFRDEATCKDTCPPLMLYNPTTYQMDVNPEGKYSFGATCVKKCPRNYV  
 VTDHGSCVRAGADSYEMBEDGVRKCKCCEGFCRKVCNGIGIGEFKDSL  
 S INATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPPLDPQELDILKTVE  
 ITGFLLIQAWFENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHQGQFLAVSNTSLGL  
 RSLKEISDGDVLLSGNKNLCYANTINWKLFGTSGQTKIIISNRGENSCK  
 ATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCKLLEGEPREFV  
 ENSECTIQAMNITCTGRGPDCNQCAHYIDGPHCVKTCAGV  
 GENNTLWVKYADAGHVCHLCHPNCTYGCCTPGGLEGPINGPKIPSATGM  
 VGALLLVLVALGIGLFMRRRHIVRKRLRLQSERELVEPLTPSGEAPN  
 QALLRILKETBFKKIKVILGSGAFGTVYKGLWIPEGEVKVIPVAELREA  
 TSPKANKEILDEAYVMASVNDPHVCRLLGICLTSTVQLITOLMPFGCLLD  
 YVREHKDNIGSQYLLNWVQIAKGMYNLEDRLVHDLAARNVLVKTPOH  
 VKLTDGFRAKLLGAEEKEYHAEGGKVPIKMALESILHRIYTHQSDVWSY  
 GVTWELMTFGSKPQDGIPASEISSLERKGERLPQPPICITDYMIMVKC  
 WMIDADSRPKERELIEFSKMARPDQRYLVIQGDERMLPSPTDSNFYRA  
 LMDEEDMDDVVDADEYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACI  
 DRNGLQSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTPLPVPEYINQSVPKR  
 PAGSVQNPVYHNQPLNPAPS RDPHYQDPHSTAVGNPEYLNTVQPTCVNST  
 FDPAWAQKGSHQISLDNPDYQQDFPKAEAKPNGIFKGSTAENAELRV  
 APQSEFIGA

Фиг. 6V

## (SEQ ID NO: 49) κДНК EGFR (F910L)

ATGCGACCCCTCCGGACGGCGGGGGCAGCGCTCTGGCGCTGGCTGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGTTGCCAAGGCC  
 CGAGTAACAAGCTACCGCACTTGGCACTTTTGAGATCATTTCTCACCTCCAGAGATGTCATAACTGTGAGGTGGCTTGGGATTTCGAAT  
 TACCTATGTGAGAGGAATTATGATCTTCTTAAAGACCATCCAGGAGGTGGCTTATGTCTCATGGCTTCACACAGTGGAGCAATTCT  
 TTGGAAAACCTCGAGATCATCAGAGGAATTATGACTACAGAAAATTCCCTATGCCCTAGCAGTCTTATCTAAACTATGATGCAAATAAACCGACTGAAGG  
 AGCTGCCCATGAGAAATTACAGGAAATTACAGGAAATTCTGCACTGGCCGGTGCCTGAGCAACAAACCTGCCCTGCAACGTCAGTGGCGGGGACAT  
 AGTCAGCAGTGAATTCTCACAGGAACTTGGCACTGGCAAGCTGGGAGCTGGCAAGTGTGATCCAAGCTGTGCTCCAAATGGAGCTGCTGG  
 GGTGAGGAGAGGAACGTGGCAAGAACTGACCAAATCATCTGTGCCCAGCAGTGTGCTCCGGCGTGGCGAAGTCCCCAGTGAECTGTGCCACA  
 ACAGTGTGCTGAGGAGACTGGCAAGGCCAGGCCCCGGAGAGCAGTGCCTGGCTGCCAAATTGGAGAGGCAAGGACACCTGGCCCTCCACT  
 CATGCTCACACCCCCAACACGATGACAGATGGGATGTGAAACCCGGAGGGAAATTACAGGTTGGCTGCCACTGGCTGTAAGAAGTGTCCCGTAATTATGTG  
 GTGAGAGATCACCGCTGCTGGCTGGAGCTGAGATGAGATGGAGAGACGGCTGGCGTGGCAAGTGTGAGAGTGGCAAGGCTTGTG  
 GCAAAGTGTGAAACGGAATTAGGTTATTGGTGAATTAAAGACTCACTCTCCATAAATGCTACAGAATTAAACACTTGTGCAAAACTGACCTCCATCAGTGG  
 CGATCTCACATCTGGCGGATTTAGGGTGACTIONCTCCATCACACATACTCTCCCTGTGGATCCACAGGAACCTGGATATCTGAAACCGTAAAGGA  
 ATCACAGGTTTGTGATTCTGAGGTTGGCTCACAGGAACTTGGCTGGGCTTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGG  
 GTGAGTTCTCTGAGTGTGCTGAGGTTGGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGG  
 AAATTGTGCTTAAGCAAAACTAAAGTGGAAAAAAACTGTGTTGGGACTCCGGTAGAAAACCAAATTATAAGCAACAGAGGTGAAAACAGCTGCAAG  
 GCCACAGGCCAGGTCTGCCATTTGTGCTCCCCGGAGGGCTGCTGGGGCCGGAGCCGGACTGGCTCTTGTGGGAGATGTGAGCCGGAGGG  
 AATGGCTGGACAACTGCAAGCTCTGGAGGTGAGCCAAGGGAGTTGTGAGGAACCTGTGAGTGTGATCACAGTGGCAACCCAGAGTGTGCTG  
 GAACATCACCTGACAGGAGGGGACAGACAACGTATCCAGTGTGCCCACATATTGACGGCCCCACTGCGTCAAGACCTGCCGGCAGGAGTCATG  
 GGAGAAAACACACCCCTGGAGACTGCAAGACGCCAGGCCCCGGAGAGCAGTGCCTGGGAGCTGGCCACTCCACCTGGGAGCTGGGAGCTGG  
 AAGGGCTTCCAAGATGGGCTTAAAGATCCGCTTCACTGCCACTGGGATGTGGCTGCCACTGGGCTTCTGGCTCTGGGAGCTGGGCTTCTGG  
 CATGCGAAGGCCACATCTGCTGGCAAGCGCACGCTGCGAGGCTGCTCAGGAGAGGGAGCTGTGAGGCTCTTACACCCAGTGGAGAAGCTCC  
 CAAGCTCTCTGGAGATCTGAGGAAACTGTGAATTCAAAAGATCAAAGTGTGCTGGGCTCCGGTAGCTGGCAGCGTGTATAAGGGACTCTGG  
 AAGGTGAGAAAGTTAAACCTGGCTGCTTAAAGGAATTAAAGGAACACATCTGGCAAGGAAACAGGAAATCTCTGGGAGATCTGGGAGCTGG  
 CAGCGTGGACAAACCCCCACGGTGTGCCCTGCTGGGAGCTGCCACCTGGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGG  
 TATGTCCGGGACACAAAGACAATTGGCTCCCACTGTGCTCAACTGGTGTGAGATGCCAAAGGGCATGAACTACTTGGAGGACCCTGGCTTGG  
 TGCACTGGCGGAGCTGGCAGCGAGCTGGTACTGGTGAAGAACCTGGCAGCACTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGAGAA  
 AGAATACCATGCAAGAGGGAGCAAGGAGGAGCTGGCTTCAAGTGGATGGCATTGGAAATCAATTTCACAGAATCTACACAGAGTGTCTGG  
 GGGGTGACCGTTGGAGTTGATGACCCCTGGATCAAGGGCATATCCCTGCCAGGGAGATCTCTCCATCTGGGAGAAAGGAGAACGCCCT  
 CTCAGCCACCCATATGTACCATGATGTACATGATCATGGTCAAGTGTGATGATAGACGCGAGATAGTGTGAGTTGATCATCGA  
 ATCTCTAAATGGCCCGAGAACCCCCAGCGCTTACCTGTGCTTCACTGGGAGATGAAAGATGCACTTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGG  
 CTGATGGATGAAGAAGACATGGAGCGAGTGTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGGGAGCTGG  
 TCCTGAGCTCTGTGAGTGCACAGCAACAAATTCCACCGTGGCTTGCATGATAGAAATGGGCTGCAAGCTGTCCCATCAAGGAAGACAGCTTGTG  
 GCGATACAGCTCAGACCCCCAACGGCGCCCTGACTGAGGACAGCATAGACGACACCTCTCCAGTGGCTGAATACATAACCCAGTCCGTTCC  
 CCCGCTGGCTCTGTGAGAATCTGTCTATCACAACTGACCCCTCTGAACACCCGGCCAGAGACCCACACTACCCAGGACCCCCACAGCACTG  
 GCAACCCCCAGAGTATCTCAACACTGTGCAACGCACTTCGACACCCCTGCCACTGGGCCCCAGAGACGGAGACCAAAATTAGCCT  
 GGACAACCCCTGACTACCAGCAGGACTCTTCCCAAGGAAGCCAAGGCAATGGCATTTAAGGGCTCCACAGCTGAAATACCTAAGGGTC  
 GCGCCACAAAGCACTGAAATTATTGGAGCATGA

Фиг. 6W

(SEQ ID NO: 12) аминокислота EGFR (F910L)

MRPSCGTAGAALLALLAALCPASRALEEKKVCQGTSNKLTLQGLTFEDHFLS  
 LQRMFNNCEVVLGNLEITYVQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIALNTVERIP  
 LENLQIIRGNMYENSYALAVLSNYDANKTGLKELPMRNLQEILHGAVERF  
 SNNPALCNVESTQWRDIVSSDFLSNMSMDFQNHLGSCQKCDPSCPNGSCW  
 GAGEENCQKLTKLICAQOCSGRCRGKSPSDCCHNOCAAAGCTGPRESDCLV  
 CRKFRDEATCKDTCPPLMLYNPTTYQMDVNPEGKYSFGATCVKCPRNYY  
 VTDHGSCVRACGADSYEMEEDGVVKCKCEGPKVCMGIGIGEFKDSL  
 S INATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGSFTHTPPPLDPQELDLILKTVKE  
 ITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKOHGQFSLAVSVSLNITSLGL  
 RSLKEISDGDIISGKNCNLCYANTINWKLEFGTSGORTKIIISNRGENSCK  
 ATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCRVCNRSRGRECVDKCKLLEGEPRFV  
 ENSECTQCHPCLPQAMNITCTGRGPDNCTQCAHYIDGPHCVKTCAGVM  
 GENNTLVWVKYADAGHVCHLCHPNCTYGCAGLEGCPNGPKIPSIAUTGM  
 VGALLLLVVVLAGIIGLFMRRRHIVRKRTLRLQERELVEPLTPSGEAPN  
 QALLLKEFTEKVKLGSAGFTVYKGLWIPGEKVKIPVAIKELREA  
 TSPKANKEILDEAYVMASVDNPVCRLLGICLSTVOLITOLMPFGCILD  
 YVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMYNLEDRLVHRDLAARNVLVKTPOH  
 VKITDFGLAKLILGAEEKEYHAEGGKVPIKWMALESILHRIYTHQSDVWSY  
 GVTWELMTGSKPYDGPASEBISILEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKC  
 WMIDADSRPKFRELLIEFSKMARPDQRYLVIQGDERMHLPSPTDNSFYRA  
 LMDEEDEMDVVADEYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACI  
 DRNGLQSCPIKEDSFLQRVSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKR  
 PAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRSRDPHSTAVGNPEYLNTVQPTCVNST  
 FDSPAHAQKGSHQISLDNPDYQDFFPKEAKPQNGIFKGSTAENAELRV  
 APQSSEFIGA

Фиг. 6

(SEQ ID NO: 48) кДНК EGFR (V948A)

ATGCGACCCCTGGGACGGCCGGGGCAGCGCTCTGGCGCTGCGCTCTGCCGGCGAGTCGGCTCTGGAGGAAAAAGAAAAGTTGCCAAGGCA  
 CGAGTAACAAGCTCACCGAGTTGGGACTTTGAAGATCATTTCTCAGCCTCCAGAGGATGTTCAATAACTGTGAGGTGGCTCTGGGAATTGGAAAT  
 TACCTATGTGAGAGGAATTATGATCTTCTTCTAAAGACCCATCCAGGAGGTGGCTTATGCTCATTGCCCTCAACACAGTGAGGCAATTCT  
 TTGGAAAACCTGAGATCATCAGAGGAATTATGACTACAGGAAATTCTGAGATGCCCTGCGGTTACAGAACACCTGGCCCTGTCAACCGTGGAG  
 AGCTGCCCATGAGAAATTACAGGAAATTCTGAGATGCCCTGCGGTTACAGAACACCTGGCCCTGTCAACCGTGGAGAACCATGGCCGAGCAT  
 AGTCAGCAGTGACTTCTCAGCAACATGTGATGGACTTCCAGAACCTGGCCAGCTGGCTGCCAGTGTGACTTCCGGCTGGCTGGAGCTGGCTGG  
 GGTGAGGAGAGGAGAACCTGGCCAGAACCTGGCCAGAACCTGGCCAGTGTGACTTCCGGCTGGCTGGCTGGAGCTGGACTTCCGGCTGG  
 ACCAGTGTGCTCAGGCTGCAACAGGCCCCGGAGAGCAGTGTGCTGCCAGTGTGACTTCCGGCTGGCTGGCTGGAGCTGGACTTCCGGCTGG  
 CATGCTCTACACCCCCACCACTGGTACCCAGATGGATGTGAAACCCGAGGGCAAATACAGCTTGGTGCACCTGGCTGAAGAAGTGCCCCGTAATTATGTG  
 GTGAGCAGATCACGGCTGCGGCTGGAGGAGACGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGG  
 GCAAAAGTGTGAAACGGAAATTAGGTATTGGTGAATTTAAAGACTCACTCTCATAATGCTACGAATTAAACACTCTAAACACTGCACTTCCATCAGTGG  
 CGATCTCCACACTCTGGCGGTGGCATTTAGGGGTGACTCTTCACACATACTCTCTGGATCCACAGGAACCTGGATATTCTGAAAACCGTAAAGGAA  
 ATCACAGGGTTTTGCTGATTCAGGCTTGGCTGGAAACAGGAGCAGGACCTGGCTGGATCCATGCTGGATTTGAGAACATCATGCGGAGGACCAACCATG  
 GTCAGTTCCTGCTGCACTGTCAGCTGAAACATACATCTGGGATTACGCTCTCAAGGAGATAATGATGGAGATGTGATAATTTCAGGAAACAA  
 AAATTGTGCTATGCAAATACAATAAACAGGAAATTCTGGGACTCTCCGCTCAGGAAACCAAAATTATAAGAACAGAGGTGAAACAGCTGCAAG  
 GCCACAGGCCAGGCTGCGCATGCTGCTGGCTGGCTGCCAGGGACTGGCTCTGCGCCAGGGACTGGCTCTGCGCCAGGGCTGCTGGCTGG  
 AATGCGTGGACAAGTGAAGCTTCTGGAGGGTGGCAAGGGACTTGTGAGTCAGTGTGCTGAGTGGCTGAGGAGCTGGCTGCTGGCTGG  
 GAACATCACCTGCAACAGGAGGGGAGCACAGAACCTGGTCAACTACATTGAGCCCTACAGTGTGCTGAGGAGCTGGCTGCTGG  
 GGAGAAAACACACCCCTGGCTGGAAAGTACGAGACGCCGGCATGTGTCACCTGTGCCATCAGGACTGGTGCACCTACGGATGCACTGGGCCAGGTCTTG  
 AAGGCTGCTAACGAAAGTCCGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGG  
 CATGCCAGGGGCCACATCGTGGAGGCCACGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGG  
 CAAGCTCTTGTGAGGACTTGAAGGAAACTGAATTCAAAGATCAAAGTGTGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGG  
 AAGGCTGAGAAATTAAATTCGGCTGGCTGGAGAACCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGG  
 CAGCGTGGACAACCCCCAACGTGTGGCCTGCTGGGACATCTGCCCTACCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGG  
 TATGTCTGGGAAACACAAGACAATTGGCTCCAGTACCTGCTCAACTGGTGTGTCAGATGCAAAGGGCATGAAACTACTTGGAGGACCGTGTGCTGG  
 TGCACCCGACCTGGCAGCCAGGAACGTAACGGTAAACACCGCAGCAAGTGTGAAAGTACACAGATTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGG  
 AGAATACCCATGCGAGAGGAGCAAAGTCCGCTATCAAGTGGATGGCATTGGAAATCAATTTCACAGAAATCTACCCACAGAGTGATGTCTGGAGCTAC  
 GGGGTGACCGTTGGAGTTGATGACCTTGTGATGACCTTCAAGGAACTATGACGGAAATCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGG  
 CTCAGGCCACCATATGTAACCATGATGTCATGATCATGGCAAGTGTGCTGGATGATAGCAGCAGATAGTGTGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGG  
 ATTCTCCAAATGGGCCAGAACCCAGCCTACCTTGTCACTTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGG  
 CTGATGGATGAAAGACATGGAGCAGCTGGATGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGG  
 TCCTGAGCTCTGAGTGCAACCAGCAACATTCCACCGTGGCTGCACTGATGAGAAATGGCTGCAAGAGTGTGCCATCAAGGAAGACAGCTCTGCA  
 CGGATACAGCTCACAGACCCCCACAGGCCCTGACTGAGGACACCATAGAGCAGACCTTCTCCACTGCTGAATACATAAACCCAGTCGCTGGCTGGCTGG  
 CCCGCTGGCTCTGTCAGAAATCCCTGCTATCACAACTAGCCCTGCTGAACCCCGCGCCAGCAGAGACCCACACTACAGGAGCCCCAACAGCACTGAGTGG  
 GCAACCCCGAGTATCTCAACACTGTCCAGGCCACCTGTGTCACAGCACATTGACAGCAGCTGGCCACTGGGCCAGAAAGGCAGGCCAAATTAGCCT  
 GGACAAACCTGACTACCAAGCAGGACTTCTTCCAAGGAAGCCAAGGCAAGGCTTCAAGGCTCCAGAGCTGAAATACCTAAGGCTCCAGCTGGCTGG  
 CGGCCACAAACAGTGAATTATTGGAGGATG

Фиг. 6Y

(SEQ ID NO: 13) аминокислота EGFR (V948A)

MRPGTAGAALLALLAALCPASRALEEKKVCQGTSNLTLQGLTFEDHFLS  
LQRMFNNCEVVLGNLIEITVYQQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIALNIVERIP  
LENLQITRGRNMYESENSYALAVLSNYDAANKTGLKEPLPMRNQLQEILRGAVERF  
SNNPANCNEVSTIQRDITVSNSDFQNHLGSCQKCDPSCPNGSCW  
GAGEENCQKLTKIICAAQQCSCRGRKGSPSDCCNOCAAAGCTGPRESDCLV  
CRKFRDEATCKDTCPPMLYNPTTYQMDVNPEGKYSGFATCVKKPCRNYV  
VTDHGSCVRACGADSYEMEEDGVRKCKCEGPCRKVCGNGIGIGEFKDSL  
INATNIKHFKNTSISGDHLILPVAFRGDSFTHTPFPLDPQELDILKTVKE  
ITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLETIRGRTKQHGOFSLAVSLSNITSLGL  
RSKLEISDGVIIISGNKNLXYANTINWKKLFITSGQKTKIISNRGENSK  
ATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNSRGRECVDKCKLLEGEPRFV  
ENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDCNICOQAHYIDGPHCVKTCPAGVM  
ENGETLNUWYKADAGHVCHLCHNCNPTYGCTGPGLEGCPNGPKIPSTATGM  
VGALLLVALGIGLFMRRRLHIVRKRTLRLLQERELVEPLTPSGEAPN  
QALLRLKETEFKKIKVLGSGAFGTVKGLWIPEGEKVKIPVAIKEREA  
TSPKANKEILDEAYVMSAVDNPHVCRLLGICLTSVQLITQLMFGCLLD  
XREHKDNIGSQYLINWNCVQIAKGMNYLEDRRLLVHRDLAARNVLVKTPOH  
VKITDFGLAKLGLAEKEEYHAEGGKVPIKWMALESILHRYITHQSDVWSY  
GJWVBLMTFGSKPXDGIPIASELSSILEKGGERLPQQPICTIDVYIMAKC  
WMIDADSRSRKPFRELLIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSPTDSNFYRA  
LMDEEDMDVDVDADEYLIPQPGFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACI  
DRNGLSCPIKEDSFELQRYSSTDPTGALTEDSIDIFLFPVPEYIMQSVPKR  
PAGSVQNPNVYHNQPLNPAPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNTVQPTCVNST  
FDSSWAHQKAOKGSHQISLDNPDYQDDFPKEAKPNCJFKGSTAENAYLRV  
AFQSSEFIGA

Фиг. 6Z

(SEQ ID NO: 58) кДНК дикого типа Р1ЗК

ATGCCCTCAAGACCATCATCAGGTGAACTGTGGGCATCCACTTGTATGCCCCAAGAACATCTAGTAGAATGTTACTACCAAATGGAATGATAGTGACTT  
TAGAATGCCCTCGTAGGCTACATTAAACCATAAAGCATGAATTAATTTAAAGAAGCAAGAAAATACCCCTCCATCAACTTCCTTCAGATGAAATCTC  
TTACATTTCTGAACTGTGTTACCCAGAAGCAGAAAAGGGAGAATTTTTGTATGAAACAAAGACGACTTTGTGACCTTCGCTTTTCAACCTTTTAAA  
GTAATTTGAAACAGTAGGCAACCTGAGAAAAGATCTCAACTCGAGAAATTTGGTTTGCCTATCGCCTAGGCTGTGAAATTGTGATGTTAAAGATC  
CAGAAGTACAGGACTTCGGAGAAAATTTCTGAACTGTGTTGAAAGAAGCTGTGGATCTTAGGGACCTCAATTCACTCATAGTAGGCAATGTATGCTTA  
TCCCTAAAATGAACTTCACCAAGATGCCCCAAAGGATATATAAATTTAGATAAAGGCAAAATTAATAGTGTGATCTGGTATAGTGTCTTC  
ATAATAGCACAAGCAGAACTATCTCTGAAATTAACCATGACTCTGTGACCGAGAACAGTAATTGTGAACTTAATCAGGAAAAAAACTCGCAAGTGTG  
TATCCTCTGAAACAATAAAACCTGTGTTTGAATATCAGGGCAAGTATATTTAAAGTGTGTTGATGTGAAATACTTCCTAGAAAATATCCTCT  
GAGTCAGTATAAGTATAAGAAGCTGATTAATGCTTGGGAGGACCTTGTGATGTGCTTAAGAACGCTTATTCCTCAACTGCCAATG  
TGTGTTGAGTATAAGCTCATTTTACCGAGCCTTCACAGGATCATATGATGAGAAAATCTCAAAATCCCTTATGGGTTTAAATAGTGTG  
TCAGAATAAAAATCTTGTGAACTCATGTGAAATGATAATTCGAGACATTGATAAGATCTATGTTGAAACAGGTATCTACCATGGAGGAGAACCTT  
ATGTGACAATGTGAAACACTTAAAGACTCTTGTCTTCAACATCCCGAGTGGAAATGCTGCTGAAATTTAGTATATACATTCTGTATCTCTG  
CGACTTTGCTTTCCATTGCTCTGTGTTAAAGGCCAGAAGGGCTGTTAACAGGAAACACTGTGCTTCAATGGCCTATTGCTGATTAACACAG  
ACACTCTAGTATCTGAAAAAAATGGCTTGTGAAATCTTGGGAGGACTACCTCATGGACTAGAAAGATTTCGTGAAACCTTATTGCTTACTGTG  
TAAGAACACTCCATGCTTAGAGTTGGGAGTTGACTGGTTGAGCTGTTGCTTAAGACAGTCTAGGATATGTCAGTGATTGAAAGACGATGCC  
TCCCCGAGAAGCAGGAGATTGAGCTTACAGGACTGACTAACAGACTAGCTAGAGAACATGATTAAGGAAAATGACAAGACAGCTAACAG  
TTTCTACAGGAGATCTCTCTGAAATCACTGAGCAGGAGAAAAGATTTCCTAGGACTCACAGACATTGTCATTAACCTCCGAAATCTACCCAA  
ATTGCTTCTGCTGTTAAATGAAATTCTAGAGATGAAAGTAGCCAGATTTGTGTTGGAAATAGGTTGGCTCTCAACCTGAAACAGGCTATGG  
CTTCTGGAGCTGTAATTACCCAGATCTTGTGTTGGGAGGTTTGTGTTCCGGTGCTTGGGAAATTAACAGTATTAACACTTCTCAGTTTAAATC  
AGCTACTACAGCTTCAAAATATGAAACATATTGATAACTTCTCTGCAAGATTTTTACTGAAAGAACGACTTGTGAACTTAACAGGATTGGCC  
CTTTTGGAGATTAAAATCTGAGATGCAACATAAAACAGTTAGGCCAGAGGTTGGGCTCTGTTGGAGATCTTGTGCTGATGTGGGATGTTATTG  
CACCTTGGAAATAGGCAACTGAGGCAAGTGGAAAAGGCTTACACTAACAGGACATTGCAACACAGGAGAAGGGATGAAACACAAAAGG  
TTTACTGAGGAAATAGGCGGACCATGATTCATGGATCTCTACAGGCTTTCTGCTCTAACCCCTGCTCATCAACACTAGGAAACCTCAGGCTTGA  
AGAGTGTGCAATTATGTCCTCTGCAAAAGGCCACTGTGGTTGAATTGGGAGAACCCAGACATGTGCAAGACTTACTGTTTCAAGAACATGAGATCATC  
TTAAAATTTGGGGAGTATTGCTTACCCGCAAGATGCTTAACCTTCAAAATTCTGTTATTGAAATTTATCTGCAAAATCAAGGCTTGTGCTG  
TACCTTTATGTTGCTGCTGCAACTGGTGAATGTGTTGGGACTTATTGAGGTGTGCTGCAAGGAAATTCTCAACTATTGAGTCAACATT  
AGGTGCACTGAGTTCAACAGGCCACACACTACATCAGTGGCTCAAGAGCAAGAACACAAAAGGAGAAATATATGATGCGACCCATTGAC  
TGTGCTGAGATCTGTTGAGTACCTTCTTATTTGGGAAATTGGAGATGCTGCAACACTAATCATGGTGAAGAACAGGCTGGAGCAGCTT  
TTGGGACATTTTGGGATCAAGAAGAATTTGGTTATAAGAGAACAGGAGACCTTGTGCTCCATTGTTGAGACAGGATTCTTAAATGTT  
AGGCCCAGAATGCAACAGAACAGAGAATTGAGAGGTTCTAGGAGATGTGTTACAAGGCTTATCTAGCTTACCGACAGTCAACCTTCT  
CTTTTCTCAATGATGCTGCTGCTGAAATGCCAGAACACTACAACTTTGATGACATTGCAATACATTGCAAGAACGACCTTAGCC  
AGGCTTGGAGTATTTCATGAAACAAATGAATGATGCACTCATGGTGCTGGACAACAAAATGGATTGGATCTTCAACACAATTAAAG  
GAGGCTGGAGTATTTCATGAAACAAATGAATGATGCACTCATGGTGCTGGACAACAAAATGGATTGGATCTTCAACACAATTAAAG  
GAGGCTGGAGTATTTCATGAAACAAATGAATGATGCACTCATGGTGCTGGACAACAAAATGGATTGGATCTTCAACACAATTAAAG  
GAGGCTGGAGTATTTCATGAAACAAATGAATGATGCACTCATGGTGCTGGACAACAAAATGGATTGGATCTTCAACACAATTAAAG

Фиг. 7А

(SEQ ID NO: 14) аминокислота дикого типа Р1ЗК

MPPRPSSELWGIHLMPPLVCECLLPGMIVTLECLREATLITIKHELF  
KEARKYPLHQLLQDESSYIFVSVTQEAEEREEFDETRRLCDLRLFQPFILK  
VIEPGNGREKKIILNREIGFAIGMPVCEDFMVKDPEVQDFRRNLINVCCKEA  
VDLRDLNSPHSRAMYVYPPNVESSEPLPKHINYKLDDKGQIIVIVWIVSP  
NNDKQYKTLKINHDVCPEQVIAEAKRKTRSMSSLEQSLQKLCVLEYQKGY  
ILKVGCGEYFLEKYPLSQYKYLRCIMLGRMPNLMMAKESLYSQLPMD  
CFTMPYSRRISTATPYMNGETSTKSLWVINSALRIKILCATYVNVNIRD  
IDKIIYVRTGIIHGGEPLCDNVTIQVPCSNPRWNEWLYDIYIPDPLPRAA  
RLCLSTICSVKGRGAKEEHCPLANGNIILFDTDLVSGKMLNLPWFVW  
GLEDLINPIGVTGSNPNKFPCLELEFDWFSVVVKPDMVSIEHANMSV  
SREAGFSYSHAGLSNRLLARDNELRENDEQLKAISTROPLSEITEQEKFDF  
LWSHRHYCVTIPEILPKLSSVWKNSRDEVAQMYCLVKDWPPIKPEQAME  
LLDCNYPDPMVGRGFAVRCLBKYLTDKLSQYLIQLVQVLKYEQYLDNLV  
RFLLKKALTNRORIGHFFFWHLKSEMHNKTVSORFGMLLESYCRACGMYL  
HLNROVEMEKLINTDILIAQEKKDETQVKVQMFVLEQMRPFDPMALOG  
FLSPLNPNAHQLGNRLRECRIMSSAKRPLWLWNENPDIMSELFFQNNEII  
FKNGDDLRQDMTLTQIIRIMENIWQNOGLDLPMLPYGCLSIGDCVGLIEV  
VRNSHTIMQIQCKGGLKALQFNSHTLHQWLKDKNKGEIYDAIDLFTRS  
CAGYCVATFILGIGDRHNSNIMVKDDGQFLFHIDFGHFLDHKKKKFGYKRE  
RVPFVLTQDFLIVISKGAQECTKTRREFERFOEMCYKAYLAIRQHNLFIN  
LFSMMLGSGMPLEQSFDDIAYTRKTALDKTEQEALEYFMKQMNDAHGG  
WTTKMDWLEHTIKOHALN

Фиг. 7В

(SEQ ID NO: 53) κДНК Р13К (E542K)

Фиг. 7С

(SEQ ID NO: 15) аминокислота Р13К (E542K)

MPPRPSSGELWGIHLMPRLVECLLPGMIVTLECLREATLITIKHFLK  
KEARKYPLHQLLQDESSYIFVSVTQEAEREFFDETERRLCDLRLFQPFKLK  
VIEPFGNRREKILNREIGFAIGMPVCKDPEVDFERNLNVRKCEA  
VDLRLDNSPHSRAMYVYPNVESSPELPKHIYNLKDQGIIVVIVWVSP  
NNNDKQYTKILNHDCVBPOVIAEAIRKKTRSMLLSSEQSLKLCVLEYQGKY  
LLKVGCGCDEYTLKPYLSQYKYIIRSCIMLGRPMNLMIMAKESLYSQLPMD  
CFTMPWPSYRRISTATYMGNETSTSKSLWVINSALRKILCATYVNWNIRD  
IDIKYIVRTGJYHGPECLCDNVTNTQRPCSNSRPWAEWLWNYDIYTPDLPRAA  
RLCLSICSVKGKRGKAEEHCPLAWGNINLFYDTDLVSGKMALNLWPVPH  
GLEDDLNPIGVTGSNPNKETPCLEEFDFWFSVVKFPDMVSIEBHNHWV  
SRBAGF SYSHAGLSNLRALDNELENDKEQKAIISTRDPLSKITEQEKF  
LWSRHRYCVTIEPLLKLNSLVKWSRDEVAQMPCYCLVKBDWPQKPCQAME  
LLDCNYPDPMVRGFAVRCLEKYLTDKKLSQYLIOLVQVLKYBQYLHDNLV  
RFLLKKALTMRONGHFPEWHLKMNKTVSQRGFLVSYECSYCRACGMYK  
HLNROVEAMKEMLINLTDILKQEKKDETQVKQVMFLVQEQRMPRFDMALQG  
FLSPLNPAHQGLNRLREECRIMSSAKRFLWLNWENPDIMSELLFQNNEIT  
FKNGDDLRLQDMLTQIIRIMENIWNQGLDLRMLPYGCLSLGQDVCGLIEV  
VRNSHTIMQIQCKGGKLGALOFNSHTLHQWLKDKNKGIEYIDAIDLFLRS  
CAGYCVATFLIGDGRHNSNIMVHDQGFLFHJDFGHFLDHKKKKFGYKRE  
RVPFLVLTDFLIVIISKGAQECTKTRERFRFQEMCYKAYLAIRQHANLFIN  
WTKMMGLSGMPFLQSFTDIAVIRKTLADKTBQEALYEPMQKOMNDAAHGG  
WTTKMDWIFIITKOHAIN

Фиг. 7Д

(SEQ ID NO: 50) κДНК PI3K (E545A)

ATGCCCTCCAAGACCATCATCAGGTGAACTGTGGGGCATCCACTTGTGATGCCCCAAGAACATCTAGTAGAATGTTACTACCAAATGGAATGATAGTGACTT  
 TAGAATGCCCTCGTGAGGCTACATTAATAACCATAAGCATGAACTATTAAAGAAGCAAGAAAATACCCCTCCATCAACTCTCAAGATGAATCTC  
 TTACATTTCGTAAGTGTIAACCCAAAGAAGCAGAAAGGGAAAAGAATTTGATGAAACAAGACGACTTGTGACCTTCGGCTTTCAACCCCTTTAAAA  
 GTAAATTGAACCACTAGGCCAACCTGAAAGAAAAGATCTCAATCCAGAAAATTGCTTGTGATCTAGGGACCTCAATTCACTCATAGAGCAATGATGCTA  
 CAGAAGTACAGGACTTCCGAAAGAAAATTCTAACGTTGAAAGAGCTGTGATCTAGGGACCTCAATTCACTCATAGAGCAATGATGCTA  
 TCCCTCAAATGAGAATCTCACCGAAATTGCCAACGACATATAATAAAATTAGATAAAGGGCAAAATAATGTTGTGATCTGGTAAATAGTTCTCCA  
 AATAATGACAAGCAGAAAGTACTGCTGAGCTACAGAACAAGTAATTGCTGAGGCAATCAGGAAAAGAAAAGACTCGAAGATATGCTG  
 TATCCTCTGAAACAACTAAACCTCTGTTTGTAAATATCAGGGCAAGTATAATTAAAAGTGTGATGATGAAATACTCTCTAGAAAATATCTCT  
 GACTCAGTATAAGTATAAGAAGCTGTATAATGCTTGGGAGGATGCCCAATTGATGTTGATGGCTAAAGAAAACCCCTATCTCACTGCCAATGGAC  
 TGTTTACAACTCCATTTCCAGCATTCCACAGCTACACCATATAATGAGAAACATCTACAAAATCCTTGGGTTATAAATAGTGAC  
 TCAGAATAAAATTCTGCAACCTACAGTGAATGATAATTGAGACATTGAGATAAGATCTATGTTGAGAACAGGATCTACCATGGGAGGAACCTT  
 ATGTCAGAATGAGAACACTCAAAGAGTACCTTGTCCAACTCCAGGGTGAATGTTGCTGAAATTGATATAATACATTCTCTGATCTCTGCTGCT  
 CGACTTGCCTTCCATTGCTCTGTTAAAGGGCGAAAGGGTCTAAAGAGGAACACTGTCCTGGCATGGGAAATATAAAACTGTTGATTACACAG  
 ACACCTAGTACTGCTGTTAAATGGGTTCTGGGAGCTACCTCATGGACTAGAAGATTGCTTGTGTTACTGGGATCTAAACAGGCT  
 TAAGAAAACCTCATGCTTGTGAGATTGCTGTTGAGCTGAGCAGTGTGTTAAAGTCCAGATAATGTCAGTGAATGAGAGCATGCCAATTGGCTGTA  
 TCCCGAGAAGCAGGATTAGCTATTCCCACCGAGACTGAGTAACAGACTAGCTAGAGACAATGAAATTAGGGAAAATGACAAAGAACAGCTCAACCAA  
 TTCTPACACGGATCCTCTCTGAAATCACTGCGCAGGGAAAAGATTCTCTGTTGACAGGAAACACTATTGTTGTAACATPATCCCCAAATTCTTAC  
 CAAATGCTTCTGCTGTTAAATGGAATTCTAGAGATGAGTGAAGTGGGCAAGACATGTTGCTGGTAAAAGATTGGCCTCAATCAAACACTGAAACAGGCTATG  
 GAACATTCTGACTGTAATTACCCAGCTATGCTTGTGAGGTTTGTGTTGCTGCTGAAAATATTAAACAGATGACAAACTTCTCAGTATTAA  
 TTCAGCTAGTACAGGCTCTAAATATGAAACATATTGGATAACTGCTGTGAGATTAAACTGACTAATCAAAGGATTGGGACTT  
 TTCTTTGGCATTAAATCTGAGATGCAACATAAAACACTTGTGAGGCTTGTGAGCTTGTGCTGATGTGGGATGTTTGG  
 AAGCACCTGAAATAGGCAAGTCAGGCAATGGAAAAGCTCATTAACCTACTGACATCTTCAACAGGGCTTCTGCTCTCTAAACCCCTCTCATCAACTAGGAAACACTCAGGCT  
 AGTTTAAAGCTGAAATGCTCTCTGAAAAAGGCCACTTGTGTTGAATTGGGAGAACCCAGACATCTGTCAGACTACTCTTCAAGAACATGAGATC  
 ATCTTAAAGGGGATGTTACGGCAAGATGTCATACTTGTGTTATTGAGGTTGCGGAAATTCTCACAATTATGTCAGTGAATTGCAAAATTCAGTCAAAGGCC  
 TGTTACCTTATGTTGTGTCATCGGTGACTGTGTTGACTTATGAGGTTGCGGAAATTCTCACAATTATGTCAGTGAATTGCAAAATTCAGTCAAAGGCC  
 GAAAGGTGCACTGCACTGAAACAGCCACACACTACATCAGTGGCTCAAAGACAAGAACAAAGGAGAAAATATGTCAGGCAATTGACCTGTTACACGT  
 TCATGTCGTGACTGTGTTGACTCTCATTTGGGAAATTGGAGATGTCACAATGTCAGTGAACATGTCAGGCAAGCAGTGGCACAGCTGTTTATAG  
 ATTGAGGTTGACTTGTGACTGAAAGAAAATTGGTTAAACAGAGAACATGTCAGGAGTTGCTGTTACAAGCCTTATCTAGCTATTGCAACACCATGCCAATTCTCTCATA  
 AATCTTCTCAATGATGTCGGCTGGAAATGCCAGAACATACAATTGATGACATTGCTACATGGAAAGACCCCTAGCTTAGATAAAAACGTC  
 AAGAGGCTTGGAGTATTGATGAAACAAATGAAATGATGACATCATGGTGGCTGGACACAAAATGGATTGGATCTCCACACAAATTAAACAGCATGC  
 ATTGAACTGA

Фиг. 7Е

(SEQ ID NO: 16) аминокислота PI3K (E545A)

MPPRPSSELWGIHLMPRLVLECLLPNGMTVTLECLREATLITIKHFLF  
 KEARKYPLHQLLQDESSYIIVSVTQEAEEREEFFDETTRRLCDLRLFQPFKL  
 VIEPVGMREEKILNREIGFAIGMPVCEFDVMVKDPEVODFRNRILVNCKEA  
 VDLRDLNSPHSRSAMYVYPPNVESSSELPKHTYNLDKGQIIVVIWVIVSP  
 NNDKQYTLKINHDCVPQVIAEARKKTRSMILSSEQLKLVEYQKGV  
 ILKVCVGCDYEFLKEYPLSQYKYIIRSCIMLGRMPNLMLMAKESLYSQLPMD  
 CFTMPSYSRRISTATPYMNGETSTKSLWVINSALRIKILCATVNVNIRD  
 IDK1YVRTGIYHGGEQVTPRCSNPRWNEWLNQD1VYIPDLPRAA  
 RLCLSCISVKGKRAKEEHCPЛАWGNINLPDYDTTLVSGKMLNLWVPVPH  
 GLEDLLNP1GVTGSNPNEPCTPCLELEFDWFSVVVKFPDMSVIEEHANWSV  
 SREAGFSYSAGLSNRNLARDNELRENDEQLKAISTRDPLSEITAQEKDF  
 LWTTGKHYCCTIPEILLFKLILSVKWNRSDEAQMYCLVKDWPPPKPEQAM  
 ELLDCNYPDPMVRFGAVRCLEKYLTDKLSQYLIQLVQVLKYEQYLDNLL  
 VRFLKKALTNOQRIGHFFFWHLKSEMHNKTVSORFGLLLESYCRACGMYL  
 KHLNRQVEAMEKLNLTDILKQEKDETQKVQMKFLVEQMRRPDFMDALQ  
 GFLSPLPAHQLGNLRLEECRIMSASKRPLWLWENPDIMSSELLFONNEI  
 IIPKNQDDLRQDMTLQIIRIMENIWQNQGLDLRMLPYGCLSIGDCVGLIE  
 VVRNSHTTMQIQCKGGGLKGALQFNHSHTLHOMLKDKNKGEIYDAIDLFT  
 SCAGYCVATFILGIGDRHNSNIMVKDDGQLFHIDFGHFLDHKKKKFGYKR  
 ERVPFVLTQDFLIVISKGAQECTKTREFEFQEMCYKAYLAIRQHANLF  
 NLFSMMILGSGMPPELQSFDIAYTRKTLALDKTEQALEYFMQMNDAHHG  
 GWTTKMDWIFHTIKQHALN

Фиг. 7F

(SEQ ID NO: 54) РІЗК (H1047L) КДНК

Фиг. 7Г

(SEQ ID NO: 17) РІЗК (H1047L) аминокислота

MPPRPSSGELWGJHLMPPRILVBCLLPNGMIVTLECLREATLITIKHFLF  
KEARKYPLHQLLQDESSYIFVSVTQEAEREFFDETTRRLCDLRLFQPFLK  
VIEPVGNREEKILANREIGFAIGMPVCEFDMVVKDPEVQDFRRNVLNVCKEA  
VDLRDLNSPHSRAMYVPPNNVESSPELPKHTYNIKLDKGQITIVIIVWIVSP  
NNDKQXYTLKINHDCPVEQVIAIRKKTRSLMILSSEQLKCLVLEYQGKY  
ILKVKCGDYEFLKEYPLSQQVYIIRSCIMLGRMPNLMLMAKESLYSQLPMD  
CFTMPSYSRRISTATPYMNGETSTKSLWVINSALRIKILCATYVNVNIRD  
IDKIYVRTGIYHGGEPLCDNVNTQRVPCSNPRWNNEWLNIDYIYPDLPRAA  
RLCLCISCSVKGRKGAAEHHCPGLAWGNINLFDYTDTLVSGRMALNLWPVPH  
GLEDDLNCSPIGVGTGSNPNKETPCLELBFDWSSVVKDFPMDSVIEHANWSV  
SREAGFSYSHAGLSNRNARDLNELRENDEKQALKISTRDPPLSEITEQEKFDF  
LWSHEHYCVTIPEILPKLILSVKWNRSRDEVAQMYCLVKDWPPIKPEQAME  
LLDCNVPDPVMVRGEAVRCLEKYLTDKLSQYLIQLVQLKYEQYLDNLLV  
RFLLKKALTNRIGHFFFWHLKSEMHNKTVQSQRGLLLESYCRACGMVYL  
HLNRQVEBKMLNLTDLKQBKDETQVKVOMFKLVEQMRPFDFMDALQG  
FLSPLNPAHQQLGNRLREECRIMSSAKRPLWLNWENPDIMSELFFQNNEII  
FKNGDDLRQDMLTQIQIRIMENIWFQNLQGLDRMLPYGCLSIGDCVGLIEV  
VRNSHTIMQIQCCKGGKLGAQFNSHTLHQWLKDKNKGEIYDAIDLFTRS  
CAGYCVATTIFLGIQGDHRNSNTMVKDDGQLFHIDFGHFLDHKKKKFGYKRE  
RVPFVLTUDFLVISKGQAECTKTRREFERFOEMCYKAYLAIRQHANLFIN  
FLFSMMGLGSMPPELQSFSDTAYIRKTLALDKTEQEALEYFMKQMDALHGG  
WTTKMDWIEHTIKOHALN

Фиг. 7Н

(SEQ ID NO: 60) кДНК дикого типа b- RAF

Фиг. 8А

(SEQ ID NO: 18) аминокислота дикого типа b- RAF

MAALSGGGGGGAEPGQALFNGDMEPEAGAGAGAAAASSAADPAIPEEVWNI  
 KQMIKLTQEHIIEALLDKFGGEHNPPSIYLEAYEEYTSKLDALQREOQLL  
 ESLGNGTDFSVSSSASMDTWTSSSSSLSVLPSLSVFQNPTDVARSNPK  
 SPQKPIVRVFLPNKQRTVVPARCGVTVRDSLKKALMMRGLIPECCAVYRI  
 QDGEKKP1GWDTDISWLGEELHVEVLENVPLTHNFVRKTFFTLAFCDF  
 CRKLLFQGFRQCOTCGYKFHQRCSTEVPLMCVNNDQLLFLVSKFFEHHP  
 PQEEASLAETALTSGSSPSAPASDSIGPQILTPSPSKS1PIPQPFRPAD  
 EDHRNQFCQRDRSSSAPNVHINTIEPVNIDDLIRDQGFRGDGGSTTGLSA  
 TPPASLPGSLTNVKALQKSPGPQRERKSSSSEDRNRMKTGRRDSSDDW  
 EIPDGQITVGQRIGSGSFGTVYKGKWHGDVAVKMLNVTAAPTPOQLQAFKN  
 EVGVLRKTRHVNILLFMGYSTKPQLAIVTQWCEGSSLYHHHLHETKFM  
 IKLIDIAQTAQGMDFYLHAKSIIHSDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLATV  
 KSRWSGSHQFEQLSGSILWMAPEVIRMDQKNPYSFQSDVYAFGIVLYELM  
 TGOLPYSNINNRDQIJFMVGRGYLSPDLSKVRSNCPKAMKRLMAECLKKK  
 RDERPLFPQILASIELLARSLPKIHRSASEPSLNRAGFQTEDFSLYACAS  
 PKTP1QAGGYGAFPVH

Фиг. 8В

(SEQ ID NO: 51) κДНК b- RAF (V600E)

ATGGCCGGCGCTGAGCGGTGGCGGCGGAGCCGGCCAGGCCTGTTCAACGGGACATGGAGCCGAGGCCGGCCGGCCCG  
 CGGCCCTCTTCGGCTGGGACCTGGCATTCCGGAGGGTGTGGAATATCAAACAAATGATTAGTTCAGCACACAGGAACATA  
 ATTGGTGGGGAGCATAATCACCACATCAATATCTGGAGCCCTATGAAGAACATACCCAGCAAGCTAGATGCACTCCA  
 AACAAAGAACAGTATTGCTACCTGGCTTACAGTCTAAAGAACACTGATGATGAGAGGTCTAATCCCAGAGTCTGTGCT  
 AGTGGTACCTCAAGGTGTGGAGTACAGTCCGAGACAGTCTAAAGAACACTGATGATGAGAGGTCTAATCCCAGAGTCT  
 CAGGATGGAGAGAACCAATTGGGACTGACTGATATTCTCCGCTTACTGGAGAACATTGCACTGGGAAGTGTGAGA  
 ATGTTCCACTTACACAGGAAACCTGGTCTTACCTTAGCATTTGACTGATTGCTGACTTTGCTGCTGCTCAACATGTGG  
 ATTGTTACACAGGCTGTGACTGACAGAACATTCTACCTGATGTTGCTGTTAATGACCAACTGATTGCTGCTGCT  
 CCACAGGAAGAGGGCTCCTAGCAGAGACTGCCATAACATCTGGATCATCCCTTCCGACCCGCTCGGACTCTATTGG  
 GCTCTCTTCAAAATCCATTCAATCCACCCACGGCACATGAAGATCTGAAATCTGGCACAGGAGATCTCCTCAT  
 CAATGTGCATATAAACAAATGCAATTATGATGACTTGTGAGAACCTGGGACTCAGCTGATGGGAGATTACAGTGG  
 ACCCCCCCTGCTCATTACCTGGCTACTAACAACGTCAGGCTTACAGAACATTCTCAGGACCTCAGCAGAACAG  
 ACAGAACATGAAATGAAAACACTTGGTAGACGGGACTCAGCTGATGATTGGGAGATTCTGATGGGAGATTACAGTGG  
 ACAGAACATGAAATGAAAACACTTGGTAGACGGGACTCAGCTGATGATTGGGAGATTCTGATGGGAGATTACAGTGG  
 ATTTGGAACACTCTACAAGGGAAAGTGGCATGGTGAATGGAACAGCAGTACCTGGCAGTTACAAGGCTTCAAA  
 GAAGTAGGAGTACTCAGGAAACACAGCATGTAATCTTACTCTCATGGGTATTCCACAAACACTGGCTATTGTT  
 ACCACAGTGGTGTGAGGCTTACCATGAGACCAATTGAGATGATCAAACATTAGATATTGACAGCAGACTGCACAG  
 GCTCCAGCTGTATCACCATCTCCATATCATTGAGACCAAATTGAGATGATCAAACATTAGATATTGACAGCAG  
 ACTGCACAGGCTGGATTACTTACAGTGGTGTGAGACCTACAGTGGCTAGCTACAGGCTACACCTGGCTAG  
 AAATCTCGATGGAGTGGGTCCATCGATTGAGACCTACAGTGGTGTGAGACCTACAGTGGCTAGCTACAG  
 AAATCTCGATGGAGTGGGTCCATCGATTGAGACCTACAGTGGTGTGAGACCTACAGTGGCTAGCTACAG  
 GCTTCAGTCAGATGTATATGCAATTGGAAATTGTTCTGTGATGACTGGACAGTACCTTATTCAAACATCA  
 ACAACAGGGACAGATAATTGCTGCTCAGTAAGCTACGGAAACTGTC  
 CAAAGCCATGAAGAGAATTAAAGCAGTGGCTCAAAAGAAA  
 AGAGATGAGAGACCACTTCCCCAAATTCTGCGCTCATGGAGCTGGCCGCTATTG  
 CACCGCAGTGCATCAGAACCCCTCCTGAA  
 ATCGGGCTGGTTCCAAACAGAGGATTAGTCTATATGCTGTGCTTCC  
 AAAACACCCATCCAGGCAGGGGATATGGCTGCTTCTGTCCACT

Фиг. 8С

(SEQ ID NO: 19) аминокислота b- RAF (V600E)

MAALSGGGGGGAEPGQALFNGDMEPEAGAGAGAAAASSAADPAIPEEVWNI  
 KQMIKLTQEHIIEALLDKFGGEHNPPSIYLEAYEEYTSKLDALQREOQLL  
 ESLGNGTDFSVSSSASMDTWTSSSSSLSVLPSLSVFQNPTDVARSNPK  
 SPQKPIVRVFLPNKQRTVVPARCGVTVRDSLKKALMMRGLIPECCAVYRI  
 QDGEKKP1GWDTDISWLGEELHVEVLENVPLTHNFVRKTFFTLAFCDF  
 CRKLLFQGFRQCOTCGYKFHQRCSTEVPLMCVNNDQLLFLVSKFFEHHP  
 PQEEASLAETALTSGSSPSAPASDSIGPQILTPSPSKS1PIPQPFRPAD  
 EDHRNQFCQRDRSSSAPNVHINTIEPVNIDDLIRDQGFRGDGGSTTGLSA  
 TPPASLPGSLTNVKALQKSPGPQRERKSSSSEDRNRMKTGRRDSSDDW  
 EIPDGQITVGQRIGSGSFGTVYKGKWHGDVAVKMLNVTAAPTPOQLQAFKN  
 EVGVLRKTRHVNILLFMGYSTKPQLAIVTQWCEGSSLYHHHLHETKFM  
 IKLIDIAQTAQGMDFYLHAKSIIHSDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLATV  
 KSRWSGSHQFEQLSGSILWMAPEVIRMDQKNPYSFQSDVYAFGIVLYELM  
 TGOLPYSNINNRDQIJFMVGRGYLSPDLSKVRSNCPKAMKRLMAECLKKK  
 RDERPLFPQILASIELLARSLPKIHRSASEPSLNRAGFQTEDFSLYACAS  
 PKTP1QAGGYGAFPVH

Фиг. 8Д

(SEQ ID NO: 57) кДНК b- RAF (K601E)

ATGGCCGGCGCTGAGCGGTGGCGGCTGGTGGCGGCCGGAGCCGGCAGGCTCTGTTCAACGGGACATGGAGCCGAGGCCGCCGCCGCCGCC  
 CGGCCCTTCGGCTGCCATTCCGGAGGAGGTGTTGAATATCAAACAAATGATTAAGTGACACAGGAACATATAAGAGGCCATTGGACAA  
 ATTTCGGTGGGAGCATAATCCACCATCAATATATCTGGAGGGCTATGAAGAATACCCAGCAAGCTAGATGCACCTCAACAAAGAGAACAAACAGTATTG  
 GAATCTCTGGGAACGGAACTGATTCTCTGTTCTAGCTGCAATGGATACCGTTACATCTCTCTCTAGCCCTTCAGTGCTACCTTCAT  
 CTCTTTCACTTTCAAAATCCCACAGATGTGGCACGGAGCAACCCAAAGTCACCCAAACAAACCTATGTTAGAGTCTCTCCGCCAACAAACAGAGGAC  
 AGTGGTACCTGCAAGGTGAGTACAGTGGAGAGACAGTCTAAAGAAAGCAGTGTGAGAGAGGCTAATCCAGACTGCTGCTGCTGTTACAGAATT  
 CAGGATGGAGAGAAAGAACCATGGTGGAGACACTGATATTCTGGCTTACTGGAGAGAAGATTGCAATGTGGAAGTGTGGAGAAATGTTCCACTTACAA  
 CACACAACTTGTACGAAAACGTTTTACCTTAGCATTTGTGACTTTGTGAAAGCTGCTTTCCAGGGTTTCCGCTGTCAAACATGTGGTTATAA  
 ATTTCAACAGGCTGTAGTACAGAAGTCCACTGATGTGTTAATTATGACCAACTGATTTGCTGTTGCTCCAAGTTGAAACACCACCCAAATA  
 CCACAGGAAGAGAGACTGCCCACATGGATCATCCCGCCCTGGACTCTAACAGTCTGTTGGGCCAAAGAACATGGGATCTACCCAGTC  
 CGTCTCTTCAAAATCCATTCAAACTTCCACAGGCCCTCCGACCCAGCAGATGAAATCATGCAAAATCAATTGGGAAACGAGACCGATCTCATCAGTCC  
 CAATGTCATATAAAACACAATAGAACCTGCAATTGATGACTTGTGATTAGAGACCAAGGATTCTGCTGATGGAGGATCAACACAGCTTGTGCT  
 ACCCCCCCTGCCCTCATCTGGCTCACTAACTAACGTAAGGCCCTAACAGAAATCTCAGGACCTCACGGAGAAAGGAAGTCATCTCATCCCTCAGAAG  
 ACAGGAATCGAATGAAAACACTTGGTAGACGGGACTCGAGTGATGATTGGGAGATTCTGATGGGAGATTACAGTGGGAGAAAGAACATGGGATCTGGATC  
 ATTGGAACAGTCATACAAGGAAAGTGGCATGGTGTGAGTGGCAGTGAATGTTGAATGTGACAGCACCTACACCTCAGCAGTTACAAGCCTTAAAAAT  
 GAAGTAGGAGACTCAGGAAAACACGACATGTGAATATCCTACTCTCATGGCTATTCCACAAAGCCACAAACTGGCTATTGTTACCCAGTGGTGTGAGG  
 GCTCCAGCTCTATCACCATTCCATATTGAGACCAATTGGAGATGATAACTATAGATATTCACGACAGACTGCAACAGGGCATGGAAATTACTT  
 ACACGGCAAGTCAATCATCCACAGAGACCTCAAGAGTAATAATATATTCTTCATGAAGACCTCACAGTAAAAAATAGGTGATTGTTGCTTAGCTACAGTG  
 GAATCTCGATGGAGTGGGTCCCATCAGTTGAACAGTTGTGTTGACATTGCTGATGGGACCCAGAAGTCATCAGAATGCAAGATAAAAATCCATACA  
 GCTTTCAGTCAGTCAATGTTGAAATTGTTCTGTTGAAATTGAGACTGGACAGTTACCTTATICAACACAGGGACCCAGATAATT  
 TATGGTGGGAGGAGGATACCTGTCAGATCTCAGTAAGGTGGAGTAACTGTCACCTGGCAGAGTGGCAGAGTGCCTCAAAAAGAAA  
 AGAGATGAGAGACCACTTTCACCAAAATTCTCCCTCTATTGAGCTGCTGGCCCCCTCATGGCAGGAAATTCAACCCAGTCATCAGAACCCCTCCCTGA  
 ATCGGGCTGGTTCCAAACAGAGGATTTAGTCTATATGCTGTGCTTCCAAAACACCCATCCAGGCAGGGGATATGGTGCCTTCCACTG

Фиг. 8Е

(SEQ ID NO: 20) аминокислота b- RAF (K601E)

MAALSGGGGGGAEPGQALFNGDMEPEAGAGAGAAASSAADPAIPEEVWNI  
 KQMILKTQEHEIALLDKFGGEHNPPSIYLEAYEEYTSKLDALQREQOLL  
 ESLGNGTDFSVSSSASMDTVTSSSSSLVPLSSLSVFQNPTDVARSNPK  
 SPQKPIVRVFLPNKQRTVVPARGVTVRDLSLKKALMMRGLIPECCAVYRI  
 QDGEKPKIGWDIDISWLTGEELHVEVLENPLTTHFVRKTFTLAFCDF  
 CRKLLFQGFRQCQTCGYKFHQRCSTEVPIMCVNYDQLDLLFVSKFFEHHP  
 PQEEASLAETALTSGSSPSAPASDSIGPQILTSPSPSKSIPIPQPFRPAD  
 EDHRNQFGQRDRSSSAPNVHINTIEPVNIDDLIRDQGFRGDGGSTTGLSA  
 TPPASLPGLTNVKALQKSPGPQRERKSSSSSEDRNRMKTLGRRDSSDDW  
 EIPDGQITVGQRIIGSGSFVYKGKWHGDVAVKMLNTAPTPQQLQAFKN  
 EVGVLRKTRHVNLILLFMGYSTKPQLAIVTQWCEGSSLYHHLHIIETKFEM  
 IKLIDIAQTAQGMIDLHAKSIIHRDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLATV  
 ESRWSGSHQFEQSGSILWMAPEVIRMQDKNPYSFQSDVYAFGIVLYELM  
 TGQLPYNSINNRDQIIFMVGRGYLSPDLSKVRSNCPKAMKRLMAECLKKK  
 RDERPLFPQIASIELLARSLPKIHRSAEPLNRAFGQTEDFSLYACAS  
 PKTPIQAGGYGAFPVH

Фиг. 8F

## Перечень последовательностей

<110> Амген Инк.  
Фримэн, Дениель  
Хуан, Тодд  
Рейдински, Роберт

<120> Мутации рецептора эпидермального фактора роста

<130> 6843.103-304

<150> 60/656,263

<151> 2005-02-24

<160> 82

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1  
<211> 1210  
<212> БЕЛОК  
<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala  
1 5 10 15

Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln  
20 25 30

Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe  
35 40 45

Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn  
50 55 60

Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys  
65 70 75 80

Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val  
85 90 95

Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr  
100 105 110

Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn  
115 120 125

Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu  
130 135 140

His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu  
145 150 155 160

Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met

## 013617

165	170	175
Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro		
180	185	190
Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln		
195	200	205
Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg		
210	215	220
Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys		
225	230	235
Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp		
245	250	255
Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro		
260	265	270
Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly		
275	280	285
Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His		
290	295	300
Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu		
305	310	315
Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val		
325	330	335
Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn		
340	345	350
Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp		
355	360	365
Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr		
370	375	380
Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu		
385	390	395
Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp		
405	410	415
Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln		
420	425	430
His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu		
435	440	445
Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser		
450	455	460
Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu		

465	470	475	480												
Phe	Gly	Thr	Ser	Gly	Gln	Lys	Thr	Lys	Ile	Ile	Ser	Asn	Arg	Gly	Glu
					485				490					495	
Asn	Ser	Cys	Lys	Ala	Thr	Gly	Gln	Val	Cys	His	Ala	Leu	Cys	Ser	Pro
					500				505				510		
Glu	Gly	Cys	Trp	Gly	Pro	Glu	Pro	Arg	Asp	Cys	Val	Ser	Cys	Arg	Asn
					515				520				525		
Val	Ser	Arg	Gly	Arg	Glu	Cys	Val	Asp	Lys	Cys	Lys	Leu	Leu	Glu	Gly
					530				535				540		
Glu	Pro	Arg	Glu	Phe	Val	Glu	Asn	Ser	Glu	Cys	Ile	Gln	Cys	His	Pro
					545				550			555		560	
Glu	Cys	Leu	Pro	Gln	Ala	Met	Asn	Ile	Thr	Cys	Thr	Gly	Arg	Gly	Pro
					565				570			575			
Asp	Asn	Cys	Ile	Gln	Cys	Ala	His	Tyr	Ile	Asp	Gly	Pro	His	Cys	Val
					580				585			590			
Lys	Thr	Cys	Pro	Ala	Gly	Val	Met	Gly	Glu	Asn	Asn	Thr	Leu	Val	Trp
					595				600			605			
Lys	Tyr	Ala	Asp	Ala	Gly	His	Val	Cys	His	Leu	Cys	His	Pro	Asn	Cys
					610				615			620			
Thr	Tyr	Gly	Cys	Thr	Gly	Pro	Gly	Leu	Glu	Gly	Cys	Pro	Thr	Asn	Gly
					625				630			635		640	
Pro	Lys	Ile	Pro	Ser	Ile	Ala	Thr	Gly	Met	Val	Gly	Ala	Leu	Leu	
					645				650			655			
Leu	Leu	Val	Val	Ala	Leu	Gly	Ile	Gly	Leu	Phe	Met	Arg	Arg	Arg	His
					660				665			670			
Ile	Val	Arg	Lys	Arg	Thr	Leu	Arg	Arg	Leu	Leu	Gln	Glu	Arg	Glu	Leu
					675				680			685			
Val	Glu	Pro	Leu	Thr	Pro	Ser	Gly	Glu	Ala	Pro	Asn	Gln	Ala	Leu	Leu
					690				695			700			
Arg	Ile	Leu	Lys	Glu	Thr	Glu	Phe	Lys	Ile	Lys	Val	Leu	Gly	Ser	
					705				710			715		720	
Gly	Ala	Phe	Gly	Thr	Val	Tyr	Lys	Gly	Leu	Trp	Ile	Pro	Glu	Gly	Glu
					725				730			735			
Lys	Val	Lys	Ile	Pro	Val	Ala	Ile	Lys	Glu	Leu	Arg	Glu	Ala	Thr	Ser
					740				745			750			
Pro	Lys	Ala	Asn	Lys	Glu	Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	Tyr	Val	Met	Ala	Ser
					755				760			765			
Val	Asp	Asn	Pro	His	Val	Cys	Arg	Leu	Leu	Gly	Ile	Cys	Leu	Thr	Ser

## 013617

770	775	780
Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp		
785	790	795
Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn		
805	810	815
Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg		
820	825	830
Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro		
835	840	845
Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala		
850	855	860
Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp		
865	870	875
Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp		
885	890	895
Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser		
900	905	910
Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu		
915	920	925
Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr		
930	935	940
Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys		
945	950	955
Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln		
965	970	975
Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro		
980	985	990
Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp		
995	1000	1005
Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe		
1010	1015	1020
Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu		
1025	1030	1035
Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn		
1040	1045	1050
Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg		
1055	1060	1065
Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp		

013617

1070	1075	1080
Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro		
1085	1090	1095
Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln		
1100	1105	1110
Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro		
1115	1120	1125
His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln		
1130	1135	1140
Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala		
1145	1150	1155
Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln		
1160	1165	1170
Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys		
1175	1180	1185
Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln		
1190	1195	1200
Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala		
1205	1210	
<210> 2		
<211> 1210		
<212> BEJOK		
<213> Homo sapiens		
<400> 2		
Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu		
1	5	10
15		
Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys		
20	25	30
Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His		
35	40	45
Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly		
50	55	60
Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu		
65	70	75
Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr		
85	90	95
Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met		
100	105	110

## 013617

Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn  
 115 120 125  
 Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu  
 130 135 140  
 His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu  
 145 150 155 160  
 Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met  
 165 170 175  
 Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys' Gln Lys Cys Asp Pro  
 180 185 190  
 Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Asn Cys Gln  
 195 200 205  
 Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg  
 210 215 220  
 Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys  
 225 230 235 240  
 Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp  
 245 250 255  
 Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro  
 260 265 270  
 Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly  
 275 280 285  
 Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His  
 290 295 300  
 Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val  
 325 330 335  
 Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn  
 340 345 350  
 Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp  
 355 360 365  
 Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr  
 370 375 380  
 Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu  
 385 390 395 400  
 Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp  
 405 410 415

## 013617

Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln  
                   420   430  
  
 His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu  
                   435   440   445  
  
 Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser  
                   450   455   460  
  
 Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu  
                   465   470   475                                 480  
  
 Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu  
                   485   490   495  
  
 Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro  
                   500   505   510  
  
 Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn  
                   515   520   525  
  
 Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Lys Leu Leu Glu Gly  
                   530   535   540  
  
 Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro  
                   545   550   555   560  
  
 Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro  
                   565   570   575  
  
 Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val  
                   580   585   590  
  
 Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp  
                   595   600   605  
  
 Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys  
                   610   615   620  
  
 Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly  
                   625   630   635   640  
  
 Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu  
                   645   650   655  
  
 Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg His  
                   660   665   670  
  
 Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Pro  
                   675   680   685  
  
 Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu  
                   690   695   700  
  
 Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser  
                   705   710   715   720

## 013617

Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu  
 725 730 735  
 Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser  
 740 745 750  
 Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser  
 755 760 765  
 Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser  
 770 775 780  
 Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp  
 785 790 795 800  
 Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn  
 805 810 815  
 Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg  
 820 825 830  
 Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro  
 835 840 845  
 Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala  
 850 855 860  
 Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp  
 865 870 875 880  
 Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp  
 885 890 895  
 Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser  
 900 905 910  
 Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu  
 915 920 925  
 Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr  
 930 935 940  
 Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys  
 945 950 955 960  
 Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln  
 965 970 975  
 Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro  
 980 985 990  
 Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp  
 995 1000 1005  
 Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe  
 1010 1015 1020

## 013617

Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu  
 1025 1030 1035  
 Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn  
 1040 1045 1050  
 Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg  
 1055 1060 1065  
 Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp  
 1070 1075 1080  
 Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro  
 1085 1090 1095  
 Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln  
 1100 1105 1110  
 Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro  
 1115 1120 1125  
 His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln  
 1130 1135 1140  
 Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala  
 1145 1150 1155  
 Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln  
 1160 1165 1170  
 Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys  
 1175 1180 1185  
 Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln  
 1190 1195 1200  
 Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala  
 1205 1210  
  
 <210> 3  
 <211> 1210  
 <212> BEJICK  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 3  
  
 Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Ala  
 1 5 10 15  
 Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln  
 20 25 30  
 Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe  
 35 40 45

## 013617

Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn  
 50 55 60  
 Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys  
 65 70 75 80  
 Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val  
 85 90 95  
 Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr  
 100 105 110  
 Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn  
 115 120 125  
 Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu  
 130 135 140  
 His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu  
 145 150 155 160  
 Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met  
 165 170 175  
 Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro  
 180 185 190  
 Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln  
 195 200 205  
 Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg  
 210 215 220  
 Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys  
 225 230 235 240  
 Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp  
 245 250 255  
 Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro  
 260 265 270  
 Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly  
 275 280 285  
 Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His  
 290 295 300  
 Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val  
 325 330 335  
 Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn  
 340 345 350

013617

Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp  
 355 360 365  
 Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr  
 370 375 380  
 Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu  
 385 390 395 400  
 Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp  
 405 410 415  
 Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln  
 420 425 430  
 His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu  
 435 440 445  
 Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser  
 450 455 460  
 Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu  
 465 470 475 480  
 Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu  
 485 490 495  
 Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro  
 500 505 510  
 Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn  
 515 520 525  
 Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Lys Leu Leu Glu Gly  
 530 535 540  
 Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro  
 545 550 555 560  
 Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro  
 565 570 575  
 Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val  
 580 585 590  
 Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp  
 595 600 605  
 Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys  
 610 615 620  
 Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly  
 625 630 635 640  
 Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu  
 645 650 655

## 013617

Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His  
 660 665 670  
 Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu  
 675 680 685  
 Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn His Ala Leu Leu  
 690 695 700  
 Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser  
 705 710 715 720  
 Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu  
 725 730 735  
 Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser  
 740 745 750  
 Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser  
 755 760 765  
 Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser  
 770 775 780  
 Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp  
 785 790 795 800  
 Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn  
 805 810 815  
 Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg  
 820 825 830  
 Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro  
 835 840 845  
 Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala  
 850 855 860  
 Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp  
 865 870 875 880  
 Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp  
 885 890 895  
 Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser  
 900 905 910  
 Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu  
 915 920 925  
 Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr  
 930 935 940  
 Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys  
 945 950 955 960

Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln  
 965 970 975  
 Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro  
 980 985 990  
 Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp  
 995 1000 1005  
 Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe  
 1010 1015 1020  
 Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu  
 1025 1030 1035  
 Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn  
 1040 1045 1050  
 Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg  
 1055 1060 1065  
 Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp  
 1070 1075 1080  
 Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro  
 1085 1090 1095  
 Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln  
 1100 1105 1110  
 Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro  
 1115 1120 1125  
 His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln  
 1130 1135 1140  
 Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala  
 1145 1150 1155  
 Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln  
 1160 1165 1170  
 Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys  
 1175 1180 1185  
 Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln  
 1190 1195 1200  
 Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala  
 1205 1210

<210> 4  
 <211> 1205  
 <212> ЕЕЛОК  
 <213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 4

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala  
 1 5 10 15

Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln  
 20 25 30

Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe  
 35 40 45

Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn  
 50 55 60

Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys  
 65 70 75 80

Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val  
 85 90 95

Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr  
 100 105 110

Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn  
 115 120 125

Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu  
 130 135 140

His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu  
 145 150 155 160

Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met  
 165 170 175

Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro  
 180 185 190

Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln  
 195 200 205

Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg  
 210 215 220

Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys  
 225 230 235 240

Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp  
 245 250 255

Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro  
 260 265 270

Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly  
 275 280 285

Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His

290	295	300
Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu		
305	310	315
Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val		
325	330	335
Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn		
340	345	350
Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp		
355	360	365
Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr		
370	375	380
Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu		
385	390	395
Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp		
405	410	415
Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln		
420	425	430
His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu		
435	440	445
Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser		
450	455	460
Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu		
465	470	475
Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu		
485	490	495
Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro		
500	505	510
Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn		
515	520	525
Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Lys Leu Leu Glu Gly		
530	535	540
Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro		
545	550	555
Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro		
565	570	575
Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val		
580	585	590
Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp		

## 013617

595	600	605
Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys		
610	615	620
Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly		
625	630	635
640		
Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu		
645	650	655
Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His		
660	665	670
Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu		
675	680	685
Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu		
690	695	700
Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser		
705	710	715
720		
Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu		
725	730	735
Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys		
740	745	750
Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser Val Asp Asn Pro His		
755	760	765
Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Ile		
770	775	780
Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp Tyr Val Arg Glu His		
785	790	795
800		
Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn Trp Cys Val Gln Ile		
805	810	815
Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg Leu Val His Arg Asp		
820	825	830
Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro Gln His Val Lys Ile		
835	840	845
Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala Glu Glu Lys Glu Tyr		
850	855	860
His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser		
865	870	875
880		
Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly		
885	890	895
Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser Lys Pro Tyr Asp Gly		

## 013617

900	905	910
Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser	Ile Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu	
915	920	925
Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys		
930	935	940
Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys Phe Arg Glu Leu Ile		
945	950	955
Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Val Ile		
965	970	975
Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro Thr Asp Ser Asn Phe		
980	985	990
Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp Asp Val Val Asp Ala		
995	1000	1005
Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe Phe Ser Ser Pro Ser		
1010	1015	1020
Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu Ser Ala Thr Ser Asn		
1025	1030	1035
Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn Gly Leu Gln Ser Cys		
1040	1045	1050
Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg Tyr Ser Ser Asp Pro		
1055	1060	1065
Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp Asp Thr Phe Leu Pro		
1070	1075	1080
Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro Lys Arg Pro Ala Gly		
1085	1090	1095
Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln Pro Leu Asn Pro Ala		
1100	1105	1110
Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro His Ser Thr Ala Val		
1115	1120	1125
Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln Pro Thr Cys Val Asn		
1130	1135	1140
Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala Gln Lys Gly Ser His		
1145	1150	1155
Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln Gln Asp Phe Phe Pro		
1160	1165	1170
Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys Gly Ser Thr Ala Glu		
1175	1180	1185
Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln Ser Ser Glu Phe Ile		

1190	1195	1200
Gly Ala		
1205		
<210> 5		
<211> 1210		
<212> BEJIOK		
<213> Homo sapiens		
<400> 5		
Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Ala		
1                   5                   10                   15		
Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln		
20                 25                 30		
Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe		
35                 40                 45		
Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn		
50                 55                 60		
Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys		
65                 70                 75                 80		
Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val		
85                 90                 95		
Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr		
100                105                110		
Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn		
115                120                125		
Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu		
130                135                140		
His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu		
145                150                155                160		
Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met		
165                170                175		
Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro		
180                185                190		
Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Asn Cys Gln		
195                200                205		
Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg		
210                215                220		
Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys		
225                230                235                240		

Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp  
 245 250 255  
 Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro  
 260 265 270  
 Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly  
 275 280 285  
 Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His  
 290 295 300  
 Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val  
 325 330 335  
 Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn  
 340 345 350  
 Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp  
 355 360 365  
 Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr  
 370 375 380  
 Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu  
 385 390 395 400  
 Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp  
 405 410 415  
 Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln  
 420 425 430  
 His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu  
 435 440 445  
 Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser  
 450 455 460  
 Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu  
 465 470 475 480  
 Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu  
 485 490 495  
 Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro  
 500 505 510  
 Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn  
 515 520 525  
 Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Lys Leu Leu Glu Gly  
 530 535 540

Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro  
 545 550 555 560  
 Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro  
 565 570 575  
 Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val  
 580 585 590  
 Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp  
 595 600 605  
 Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys  
 610 615 620  
 Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly  
 625 630 635 640  
 Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu  
 645 650 655  
 Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His  
 660 665 670  
 Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu  
 675 680 685  
 Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu  
 690 695 700  
 Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser  
 705 710 715 720  
 Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu  
 725 730 735  
 Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Asn Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser  
 740 745 750  
 Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser  
 755 760 765  
 Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser  
 770 775 780  
 Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp  
 785 790 795 800  
 Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn  
 805 810 815  
 Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg  
 820 825 830  
 Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro  
 835 840 845

## 013617

Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala  
 850 855 860  
 Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp  
 865 870 875 880  
 Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp  
 885 890 895  
 Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser  
 900 905 910  
 Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu  
 915 920 925  
 Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr  
 930 935 940  
 Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys  
 945 950 955 960  
 Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln  
 965 970 975  
 Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro  
 980 985 990  
 Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp  
 995 1000 1005  
 Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe  
 1010 1015 1020  
 Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu  
 1025 1030 1035  
 Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn  
 1040 1045 1050  
 Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg  
 1055 1060 1065  
 Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp  
 1070 1075 1080  
 Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro  
 1085 1090 1095  
 Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln  
 1100 1105 1110  
 Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro  
 1115 1120 1125  
 His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln  
 1130 1135 1140

## 013617

Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala  
 1145 1150 1155  
 Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln  
 1160 1165 1170  
 Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys  
 1175 1180 1185  
 Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln  
 1190 1195 1200  
 Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala  
 1205 1210

<210> 6  
 <211> 1210  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Homo sapiens

<400> 6

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Ala  
 1 5 10 15

Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln  
 20 25 30

Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe  
 35 40 45

Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn  
 50 55 60

Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys  
 65 70 75 80

Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val  
 85 90 95

Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr  
 100 105 110

Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn  
 115 120 125

Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu  
 130 135 140

His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu  
 145 150 155 160

Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met  
 165 170 175

## 013617

Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro  
 180 185 190  
 Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Asn Cys Gln  
 195 200 205  
 Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg  
 210 215 220  
 Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys  
 225 230 235 240  
 Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp  
 245 250 255  
 Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro  
 260 265 270  
 Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly  
 275 280 285  
 Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His  
 290 295 300  
 Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val  
 325 330 335  
 Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn  
 340 345 350  
 Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp  
 355 360 365  
 Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr  
 370 375 380  
 Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu  
 385 390 395 400  
 Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp  
 405 410 415  
 Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln  
 420 425 430  
 His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu  
 435 440 445  
 Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser  
 450 455 460  
 Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu  
 465 470 475 480

Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu  
 485 490 495  
 Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro  
 500 505 510  
 Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn  
 515 520 525  
 Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Lys Leu Leu Glu Gly  
 530 535 540  
 Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro  
 545 550 555 560  
 Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro  
 565 570 575  
 Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val  
 580 585 590  
 Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp  
 595 600 605  
 Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys  
 610 615 620  
 Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly  
 625 630 635 640  
 Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu  
 645 650 655  
 Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His  
 660 665 670  
 Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu  
 675 680 685  
 Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu  
 690 695 700  
 Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser  
 705 710 715 720  
 Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu  
 725 730 735  
 Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser  
 740 745 750  
 Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser  
 755 760 765  
 Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Arg Leu Thr Ser  
 770 775 780

## 013617

Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp  
 785 790 795 800  
 Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn  
 805 810 815  
 Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg  
 820 825 830  
 Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro  
 835 840 845  
 Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala  
 850 855 860  
 Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp  
 865 870 875 880  
 Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp  
 885 890 895  
 Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser  
 900 905 910  
 Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu  
 915 920 925  
 Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr  
 930 935 940  
 Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys  
 945 950 955 960  
 Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln  
 965 970 975  
 Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro  
 980 985 990  
 Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp  
 995 1000 1005  
 Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe  
 1010 1015 1020  
 Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu  
 1025 1030 1035  
 Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn  
 1040 1045 1050  
 Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg  
 1055 1060 1065  
 Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp  
 1070 1075 1080

## 013617

Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro  
 1085 1090 1095  
 Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln  
 1100 1105 1110  
 Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro  
 1115 1120 1125  
 His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln  
 1130 1135 1140  
 Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala  
 1145 1150 1155  
 Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln  
 1160 1165 1170  
 Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys  
 1175 1180 1185  
 Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln  
 1190 1195 1200  
 Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala  
 1205 1210  
  
 <210> 7  
 <211> 1211 -  
 <212> SEJOK  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 7  
  
 Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Ala  
 1 5 10 15  
 Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln  
 20 25 30  
 Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe  
 35 40 45  
 Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn  
 50 55 60  
 Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys  
 65 70 75 80  
 Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val  
 85 90 95  
 Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr  
 100 105 110  
 Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn

## 013617

115	120	125
Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu		
130	135	140
His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu		
145	150	155
Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met		
165	170	175
Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro		
180	185	190
Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln		
195	200	205
Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg		
210	215	220
Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys		
225	230	235
Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp		
245	250	255
Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro		
260	265	270
Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly		
275	280	285
Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His		
290	295	300
Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu		
305	310	315
Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val		
325	330	335
Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn		
340	345	350
Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp		
355	360	365
Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr		
370	375	380
Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu		
385	390	395
Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp		
405	410	415
Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln		

420	425	430
His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu		
435	440	445
Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser		
450	455	460
Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu		
465	470	475
Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu		
485	490	495
Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro		
500	505	510
Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn		
515	520	525
Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Lys Leu Leu Glu Gly		
530	535	540
Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro		
545	550	555
Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro		
565	570	575
Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val		
580	585	590
Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp		
595	600	605
Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys		
610	615	620
Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly		
625	630	635
640		
Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu		
645	650	655
Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His		
660	665	670
Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu		
675	680	685
Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu		
690	695	700
Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser		
705	710	715
720		
Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu		

## 013617

725	730	735
Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser		
740	745	750
Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser		
755	760	765
Val Asp Asn His Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr		
770	775	780
Ser Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu		
785	790	795
Asp Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu		
805	810	815
Asn Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg		
820	825	830
Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr		
835	840	845
Pro Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly		
850	855	860
Ala Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys		
865	870	875
Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser		
885	890	895
Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly		
900	905	910
Ser Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu		
915	920	925
Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val		
930	935	940
Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro		
945	950	955
Lys Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro		
965	970	975
Gln Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser		
980	985	990
Pro Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met		
995	1000	1005
Asp Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly		
1010	1015	1020
Phe Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser		

## 013617

1025	1030	1035
Leu Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg		
1040	1045	1050
Asn Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln		
1055	1060	1065
Arg Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile		
1070	1075	1080
Asp Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val		
1085	1090	1095
Pro Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn		
1100	1105	1110
Gln Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp		
1115	1120	1125
Pro His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val		
1130	1135	1140
Gln Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp		
1145	1150	1155
Ala Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr		
1160	1165	1170
Gln Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe		
1175	1180	1185
Lys Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro		
1190	1195	1200
Gln Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala		
1205	1210	
<210> 8		
<211> 1210		
<212> БЕЛОК		
<213> Homo sapiens		
<400> 8		
Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala		
1	5	10
15		
Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln		
20	25	30
Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe		
35	40	45
Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn		
50	55	60

Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys  
 65 70 75 80  
 Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val  
 85 90 95  
 Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr  
 100 105 110  
 Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn  
 115 120 125  
 Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu  
 130 135 140  
 His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu  
 145 150 155 160  
 Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met  
 165 170 175  
 Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro  
 180 185 190  
 Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Asn Cys Gln  
 195 200 205  
 Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg  
 210 215 220  
 Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys  
 225 230 235 240  
 Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp  
 245 250 255  
 Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro  
 260 265 270  
 Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly  
 275 280 285  
 Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His  
 290 295 300  
 Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val  
 325 330 335  
 Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn  
 340 345 350  
 Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp  
 355 360 365

Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr  
 370                            375                            380  
  
 Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu  
 385                            390                            395                            400  
  
 Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp  
 405                            410                            415  
  
 Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln  
 420                            425                            430  
  
 His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu  
 435                            440                            445  
  
 Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser  
 450                            455                            460  
  
 Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu  
 465                            470                            475                            480  
  
 Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu  
 485                            490                            495  
  
 Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro  
 500                            505                            510  
  
 Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn  
 515                            520                            525  
  
 Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Lys Leu Leu Glu Gly  
 530                            535                            540  
  
 Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro  
 545                            550                            555                            560  
  
 Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro  
 565                            570                            575  
  
 Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val  
 580                            585                            590  
  
 Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp  
 595                            600                            605  
  
 Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys  
 610                            615                            620  
  
 Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly  
 625                            630                            635                            640  
  
 Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu  
 645                            650                            655  
  
 Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His  
 660                            665                            670

Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu  
 675 680 685  
 Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu  
 690 695 700  
 Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser  
 705 710 715 720  
 Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu  
 725 730 735  
 Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser  
 740 745 750  
 Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser  
 755 760 765  
 Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser  
 770 775 780  
 Thr Val Gln Leu Ile Met Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp  
 785 790 795 800  
 Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn  
 805 810 815  
 Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg  
 820 825 830  
 Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro  
 835 840 845  
 Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala  
 850 855 860  
 Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp  
 865 870 875 880  
 Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp  
 885 890 895  
 Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser  
 900 905 910  
 Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu  
 915 920 925  
 Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr  
 930 935 940  
 Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys  
 945 950 955 960  
 Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln  
 965 970 975

## 013617

Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro  
 980 985 990  
 Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp  
 995 1000 1005  
 Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe  
 1010 1015 1020  
 Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu  
 1025 1030 1035  
 Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn  
 1040 1045 1050  
 Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg  
 1055 1060 1065  
 Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp  
 1070 1075 1080  
 Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro  
 1085 1090 1095  
 Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln  
 1100 1105 1110  
 Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro  
 1115 1120 1125  
 His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln  
 1130 1135 1140  
 Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala  
 1145 1150 1155  
 Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln  
 1160 1165 1170  
 Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys  
 1175 1180 1185  
 Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln  
 1190 1195 1200  
 Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala  
 1205 1210  
  
 <210> 9  
 <211> 827  
 <212> BEJOK  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 9

## 013617

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala  
 1 5 10 15  
 Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln  
 20 25 30  
 Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe  
 35 40 45  
 Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn  
 50 55 60  
 Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys  
 65 70 75 80  
 Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val  
 85 90 95  
 Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr  
 100 105 110  
 Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn  
 115 120 125  
 Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu  
 130 135 140  
 His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu  
 145 150 155 160  
 Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met  
 165 170 175  
 Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro  
 180 185 190  
 Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Asn Cys Gln  
 195 200 205  
 Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg  
 210 215 220  
 Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys  
 225 230 235 240  
 Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp  
 245 250 255  
 Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro  
 260 265 270  
 Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly  
 275 280 285  
 Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His  
 290 295 300

Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val  
 325 330 335  
 Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn  
 340 345 350  
 Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp  
 355 360 365  
 Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr  
 370 375 380  
 Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu  
 385 390 395 400  
 Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp  
 405 410 415  
 Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln  
 420 425 430  
 His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu  
 435 440 445  
 Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser  
 450 455 460  
 Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu  
 465 470 475 480  
 Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu  
 485 490 495  
 Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro  
 500 505 510  
 Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn  
 515 520 525  
 Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Lys Leu Leu Glu Gly  
 530 535 540  
 Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro  
 545 550 555 560  
 Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro  
 565 570 575  
 Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val  
 580 585 590  
 Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp  
 595 600 605

Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys  
 610 615 620  
 Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly  
 625 630 635 640  
 Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu  
 645 650 655  
 Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His  
 660 665 670  
 Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu  
 675 680 685  
 Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu  
 690 695 700  
 Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser  
 705 710 715 720  
 Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu  
 725 730 735  
 Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser  
 740 745 750  
 Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser  
 755 760 765  
 Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser  
 770 775 780  
 Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp  
 785 790 795 800  
 Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn  
 805 810 815  
 Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr  
 820 825  
  
 <210> 10  
 <211> 1210  
 <212> BEJOK  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 10  
  
 Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala  
 1 5 10 15  
  
 Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln  
 20 25 30  
  
 Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe

35

40

45

Leu	Ser	Leu	Gln	Arg	Met	Phe	Asn	Asn	Cys	Glu	Val	Val	Leu	Gly	Asn
50						55					60				
Leu	Glu	Ile	Thr	Tyr	Val	Gln	Arg	Asn	Tyr	Asp	Leu	Ser	Phe	Leu	Lys
65					70				75					80	
Thr	Ile	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Tyr	Val	Leu	Ile	Ala	Leu	Asn	Thr	Val
					85				90					95	
Glu	Arg	Ile	Pro	Leu	Glu	Asn	Leu	Gln	Ile	Ile	Arg	Gly	Asn	Met	Tyr
				100				105					110		
Tyr	Glu	Asn	Ser	Tyr	Ala	Leu	Ala	Val	Leu	Ser	Asn	Tyr	Asp	Ala	Asn
				115				120				125			
Lys	Thr	Gly	Leu	Lys	Glu	Leu	Pro	Met	Arg	Asn	Leu	Gln	Glu	Ile	Leu
			130			135					140				
His	Gly	Ala	Val	Arg	Phe	Ser	Asn	Asn	Pro	Ala	Leu	Cys	Asn	Val	Glu
145					150				155				160		
Ser	Ile	Gln	Trp	Arg	Asp	Ile	Val	Ser	Ser	Asp	Phe	Leu	Ser	Asn	Met
					165				170				175		
Ser	Met	Asp	Phe	Gln	Asn	His	Leu	Gly	Ser	Cys	Gln	Lys	Cys	Asp	Pro
					180				185				190		
Ser	Cys	Pro	Asn	Gly	Ser	Cys	Trp	Gly	Ala	Gly	Glu	Glu	Asn	Cys	Gln
					195				200			205			
Lys	Leu	Thr	Lys	Ile	Ile	Cys	Ala	Gln	Gln	Cys	Ser	Gly	Arg	Cys	Arg
				210				215			220				
Gly	Lys	Ser	Pro	Ser	Asp	Cys	Cys	His	Asn	Gln	Cys	Ala	Ala	Gly	Cys
225					230				235				240		
Thr	Gly	Pro	Arg	Glu	Ser	Asp	Cys	Leu	Val	Cys	Arg	Lys	Phe	Arg	Asp
					245				250				255		
Glu	Ala	Thr	Cys	Lys	Asp	Thr	Cys	Pro	Pro	Leu	Met	Leu	Tyr	Asn	Pro
					260				265			270			
Thr	Thr	Tyr	Gln	Met	Asp	Val	Asn	Pro	Glu	Gly	Lys	Tyr	Ser	Phe	Gly
					275				280			285			
Ala	Thr	Cys	Val	Lys	Lys	Cys	Pro	Arg	Asn	Tyr	Val	Val	Thr	Asp	His
				290				295			300				
Gly	Ser	Cys	Val	Arg	Ala	Cys	Gly	Ala	Asp	Ser	Tyr	Glu	Met	Glu	Glu
305					310				315				320		
Asp	Gly	Val	Arg	Lys	Cys	Lys	Lys	Cys	Glu	Gly	Pro	Cys	Arg	Lys	Val
					325				330				335		
Cys	Asn	Gly	Ile	Gly	Ile	Gly	Glu	Phe	Lys	Asp	Ser	Leu	Ser	Ile	Asn

340	345	350
Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp		
355	360	365
Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr		
370	375	380
Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu		
385	390	395
Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp		
405	410	415
Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln		
420	425	430
His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu		
435	440	445
Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser		
450	455	460
Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu		
465	470	475
Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu		
485	490	495
Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro		
500	505	510
Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn		
515	520	525
Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Lys Leu Leu Glu Gly		
530	535	540
Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro		
545	550	555
Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro		
565	570	575
Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val		
580	585	590
Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp		
595	600	605
Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys		
610	615	620
Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly		
625	630	635
Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu		

645	650	655
Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly	Leu Phe Met Arg Arg Arg His	
660	665	670
Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg	Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu	
675	680	685
Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly	Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu	
690	695	700
Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys	Ile Lys Val Leu Gly Ser	
705	710	715
Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly	Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu	
725	730	735
Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala	Thr Ser	
740	745	750
Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala	Tyr Val Met Ala Ser	
755	760	765
Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly	Ile Cys Leu Thr Ser	
770	775	780
Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly	Cys Leu Leu Asp	
785	790	795
Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly	Ser Gln Tyr Leu Leu Asn	
805	810	815
Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly	Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg	
820	825	830
Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys	Thr Pro	
835	840	845
Arg His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly	Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala	
850	855	860
Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly	Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp	
865	870	875
880		
Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp		
885	890	895
Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser		
900	905	910
Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu		
915	920	925
Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr		
930	935	940
Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys		

## 013617

945	950	955	960
Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln			
965		970	975
Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro			
980		985	990
Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp			
995		1000	1005
Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe			
1010		1015	1020
Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu			
1025		1030	1035
Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn			
1040		1045	1050
Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg			
1055		1060	1065
Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp			
1070		1075	1080
Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro			
1085		1090	1095
Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln			
1100		1105	1110
Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro			
1115		1120	1125
His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln			
1130		1135	1140
Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala			
1145		1150	1155
Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln			
1160		1165	1170
Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys			
1175		1180	1185
Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln			
1190		1195	1200
Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala			
1205		1210	
<210> 11			
<211> 1210			
<212> BEJOK			

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 11

Met	Arg	Pro	Ser	Gly	Thr	Ala	Gly	Ala	Ala	Leu	Leu	Ala	Leu	Leu	Ala
1						5				10					15
Ala	Leu	Cys	Pro	Ala	Ser	Arg	Ala	Leu	Glu	Glu	Lys	Lys	Val	Cys	Gln
	20						25				30				
Gly	Thr	Ser	Asn	Lys	Leu	Thr	Gln	Leu	Gly	Thr	Phe	Glu	Asp	His	Phe
	35						40				45				
Leu	Ser	Leu	Gln	Arg	Met	Phe	Asn	Asn	Cys	Glu	Val	Val	Leu	Gly	Asn
	50						55				60				
Leu	Glu	Ile	Thr	Tyr	Val	Gln	Arg	Asn	Tyr	Asp	Leu	Ser	Phe	Leu	Lys
	65					70				75				80	
Thr	Ile	Gln	Glu	Val	Ala	Gly	Tyr	Val	Leu	Ile	Ala	Leu	Asn	Thr	Val
	85						90				95				
Glu	Arg	Ile	Pro	Leu	Glu	Asn	Leu	Gln	Ile	Ile	Arg	Gly	Asn	Met	Tyr
	100						105				110				
Tyr	Glu	Asn	Ser	Tyr	Ala	Leu	Ala	Val	Leu	Ser	Asn	Tyr	Asp	Ala	Asn
	115						120				125				
Lys	Thr	Gly	Leu	Lys	Glu	Leu	Pro	Met	Arg	Asn	Leu	Gln	Glu	Ile	Leu
	130						135				140				
His	Gly	Ala	Val	Arg	Phe	Ser	Asn	Asn	Pro	Ala	Leu	Cys	Asn	Val	Glu
	145					150				155				160	
Ser	Ile	Gln	Trp	Arg	Asp	Ile	Val	Ser	Ser	Asp	Phe	Leu	Ser	Asn	Met
	165						170						175		
Ser	Met	Asp	Phe	Gln	Asn	His	Leu	Gly	Ser	Cys	Gln	Lys	Cys	Asp	Pro
	180						185				190				
Ser	Cys	Pro	Asn	Gly	Ser	Cys	Trp	Gly	Ala	Gly	Glu	Glu	Asn	Cys	Gln
	195						200				205				
Lys	Leu	Thr	Lys	Ile	Ile	Cys	Ala	Gln	Gln	Cys	Ser	Gly	Arg	Cys	Arg
	210						215				220				
Gly	Lys	Ser	Pro	Ser	Asp	Cys	Cys	His	Asn	Gln	Cys	Ala	Ala	Gly	Cys
	225					230				235				240	
Thr	Gly	Pro	Arg	Glu	Ser	Asp	Cys	Leu	Val	Cys	Arg	Lys	Phe	Arg	Asp
	245						250				255				
Glu	Ala	Thr	Cys	Lys	Asp	Thr	Cys	Pro	Pro	Leu	Met	Leu	Tyr	Asn	Pro
	260							265				270			
Thr	Thr	Tyr	Gln	Met	Asp	Val	Asn	Pro	Glu	Gly	Lys	Tyr	Ser	Phe	Gly
	275						280				285				

Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His  
 290 295 300  
 Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val  
 325 330 335  
 Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn  
 340 345 350  
 Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp  
 355 360 365  
 Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr  
 370 375 380  
 Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu  
 385 390 395 400  
 Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp  
 405 410 415  
 Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln  
 420 425 430  
 His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu  
 435 440 445  
 Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser  
 450 455 460  
 Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu  
 465 470 475 480  
 Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu  
 485 490 495  
 Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro  
 500 505 510  
 Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn  
 515 520 525  
 Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Lys Leu Leu Glu Gly  
 530 535 540  
 Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro  
 545 550 555 560  
 Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro  
 565 570 575  
 Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val  
 580 585 590

Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp  
 595 600 605  
 Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys  
 610 615 620  
 Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly  
 625 630 635 640  
 Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu  
 645 650 655  
 Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His  
 660 665 670  
 Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu  
 675 680 685  
 Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu  
 690 695 700  
 Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser  
 705 710 715 720  
 Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu  
 725 730 735  
 Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser  
 740 745 750  
 Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser  
 755 760 765  
 Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser  
 770 775 780  
 Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp  
 785 790 795 800  
 Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn  
 805 810 815  
 Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg  
 820 825 830  
 Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro  
 835 840 845  
 Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Arg Ala Lys Leu Leu Gly Ala  
 850 855 860  
 Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp  
 865 870 875 880  
 Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp  
 885 890 895

Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser  
 900 905 910  
 Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu  
 915 920 925  
 Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr  
 930 935 940  
 Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys  
 945 950 955 960  
 Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln  
 965 970 975  
 Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro  
 980 985 990  
 Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp  
 995 1000 1005  
 Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe  
 1010 1015 1020  
 Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu  
 1025 1030 1035  
 Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn  
 1040 1045 1050  
 Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg  
 1055 1060 1065  
 Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp  
 1070 1075 1080  
 Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro  
 1085 1090 1095  
 Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln  
 1100 1105 1110  
 Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro  
 1115 1120 1125  
 His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln  
 1130 1135 1140  
 Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala  
 1145 1150 1155  
 Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln  
 1160 1165 1170  
 Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys  
 1175 1180 1185

Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln  
 1190                            1195                            1200

Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala  
 1205                            1210

<210> 12  
<211> 1210  
<212> БЕЛЮК  
<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Ala  
 1                                5                                10                            15

Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln  
 20                                25                                30

Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe  
 35                                40                                45

Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn  
 50                                55                                60

Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys  
 65                                70                                75                            80

Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val  
 85                                90                                95

Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr  
 100                              105                                110

Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn  
 115                              120                                125

Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu  
 130                              135                                140

His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu  
 145                              150                                155                            160

Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met  
 165                              170                                175

Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro  
 180                              185                                190

Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln  
 195                              200                                205

Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg  
 210                              215                                220

Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys  
 225                    230                    235                    240  
 Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp  
 245                    250                    255  
 Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro  
 260                    265                    270  
 Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly  
 275                    280                    285  
 Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His  
 290                    295                    300                    -  
 Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu  
 305                    310                    315                    320  
 Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val  
 325                    330                    335  
 Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn  
 340                    345                    350  
 Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp  
 355                    360                    365  
 Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr  
 370                    375                    380  
 Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu  
 385                    390                    395                    400  
 Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp  
 405                    410                    415  
 Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln  
 420                    425                    430  
 His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu  
 435                    440                    445  
 Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser  
 450                    455                    460  
 Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu  
 465                    470                    475                    480  
 Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu  
 485                    490                    495  
 Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro  
 500                    505                    510  
 Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn  
 515                    520                    525

Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Lys Leu Leu Glu Gly  
 530 535 540  
 Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro  
 545 550 555 560  
 Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro  
 565 570 575  
 Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val  
 580 585 590  
 Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp  
 595 600 605  
 Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys  
 610 615 620  
 Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly  
 625 630 635 640  
 Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu  
 645 650 655  
 Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His  
 660 665 670  
 Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu  
 675 680 685  
 Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu  
 690 695 700  
 Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser  
 705 710 715 720  
 Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu  
 725 730 735  
 Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser  
 740 745 750  
 Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser  
 755 760 765  
 Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser  
 770 775 780  
 Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp  
 785 790 795 800  
 Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn  
 805 810 815  
 Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg  
 820 825 830

Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro  
 835 840 845  
 Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala  
 850 855 860  
 Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp  
 865 870 875 880  
 Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp  
 885 890 895  
 Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Leu Gly Ser  
 900 905 910  
 Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu  
 915 920 925  
 Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr  
 930 935 940  
 Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys  
 945 950 955 960  
 Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln  
 965 970 975  
 Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro  
 980 985 990  
 Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp  
 995 1000 1005  
 Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe  
 1010 1015 1020  
 Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu  
 1025 1030 1035  
 Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn  
 1040 1045 1050  
 Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg  
 1055 1060 1065  
 Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp  
 1070 1075 1080  
 Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro  
 1085 1090 1095  
 Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln  
 1100 1105 1110  
 Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro  
 1115 1120 1125

His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln  
 1130 1135 1140

Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala  
 1145 1150 1155

Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln  
 1160 1165 1170

Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys  
 1175 1180 1185

Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln  
 1190 1195 1200

Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala  
 1205 1210

<210> 13

<211> 1210

<212> ВЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Ala  
 1 5 10 15

Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln  
 20 25 30

Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe  
 35 40 45

Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn  
 50 55 60

Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys  
 65 70 75 80

Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val  
 85 90 95

Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr  
 100 105 110

Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn  
 115 120 125

Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu  
 130 135 140

His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu  
 145 150 155 160

Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met

165	170	175
Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro		
180	185	190
Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln		
195	200	205
Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg		
210	215	220
Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys		
225	230	235
Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp		
245	250	255
Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro		
260	265	270
Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly		
275	280	285
Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His		
290	295	300
Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu		
305	310	315
Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val		
325	330	335
Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn		
340	345	350
Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp		
355	360	365
Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr		
370	375	380
Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu		
385	390	395
Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp		
405	410	415
Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln		
420	425	430
His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu		
435	440	445
Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser		
450	455	460
Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu		

465	470	475	480
Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu			
485	490	495	
Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro			
500	505	510	
Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn			
515	520	525	
Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Lys Leu Leu Glu Gly			
530	535	540	
Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro			
545	550	555	560
Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro			
565	570	575	
Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val			
580	585	590	
Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp			
595	600	605	
Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys			
610	615	620	
Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly			
625	630	635	640
Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu			
645	650	655	
Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His			
660	665	670	
Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu			
675	680	685	
Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu			
690	695	700	
Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser			
705	710	715	720
Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu			
725	730	735	
Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser			
740	745	750	
Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser			
755	760	765	
Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser			

## 013617

770	775	780
Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp		
785	790	795
Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn		
805	810	815
Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg		
820	825	830
Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro		
835	840	845
Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala		
850	855	860
Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp		
865	870	875
Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp		
885	890	895
Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser		
900	905	910
Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu		
915	920	925
Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr		
930	935	940
Met Ile Met Ala Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys		
945	950	955
Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln		
965	970	975
Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro		
980	985	990
Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp		
995	1000	1005
Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe		
1010	1015	1020
Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu		
1025	1030	1035
Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn		
1040	1045	1050
Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg		
1055	1060	1065
Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp		

## 013617

1070	1075	1080
Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro		
1085	1090	1095
Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln		
1100	1105	1110
Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro		
1115	1120	1125
His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln		
1130	1135	1140
Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala		
1145	1150	1155
Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln		
1160	1165	1170
Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys		
1175	1180	1185
Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln		
1190	1195	1200
Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala		
1205	1210	
<210> 14		
<211> 1068		
<212> ВЕЛОК		
<213> Homo sapiens		
<400> 14		
Met Pro Pro Arg Pro Ser Ser Gly Glu Leu Trp Gly Ile His Leu Met		
1	5	10
15		
Pro Pro Arg Ile Leu Val Glu Cys Leu Leu Pro Asn Gly Met Ile Val		
20	25	30
Thr Leu Glu Cys Leu Arg Glu Ala Thr Leu Ile Thr Ile Lys His Glu		
35	40	45
Leu Phe Lys Glu Ala Arg Lys Tyr Pro Leu His Gln Leu Leu Gln Asp		
50	55	60
Glu Ser Ser Tyr Ile Phe Val Ser Val Thr Gln Glu Ala Glu Arg Glu		
65	70	75
80		
Glu Phe Phe Asp Glu Thr Arg Arg Leu Cys Asp Leu Arg Leu Phe Gln		
85	90	95
Pro Phe Leu Lys Val Ile Glu Pro Val Gly Asn Arg Glu Glu Lys Ile		
100	105	110

## 013617

Leu Asn Arg Glu Ile Gly Phe Ala Ile Gly Met Pro Val Cys Glu Phe  
 115 120 125  
 Asp Met Val Lys Asp Pro Glu Val Gln Asp Phe Arg Arg Asn Ile Leu  
 130 135 140  
 Asn Val Cys Lys Glu Ala Val Asp Leu Arg Asp Leu Asn Ser Pro His  
 145 150 155 160  
 Ser Arg Ala Met Tyr Val Tyr Pro Pro Asn Val Glu Ser Ser Pro Glu  
 165 170 175  
 Leu Pro Lys His Ile Tyr Asn Lys Leu Asp Lys Gly Gln Ile Ile Val  
 180 185 190  
 Val Ile Trp Val Ile Val Ser Pro Asn Asn Asp Lys Gln Lys Tyr Thr  
 195 200 205  
 Leu Lys Ile Asn His Asp Cys Val Pro Glu Gln Val Ile Ala Glu Ala  
 210 215 220  
 Ile Arg Lys Lys Thr Arg Ser Met Leu Leu Ser Ser Glu Gln Leu Lys  
 225 230 235 240  
 Leu Cys Val Leu Glu Tyr Gln Gly Lys Tyr Ile Leu Lys Val Cys Gly  
 245 250 255  
 Cys Asp Glu Tyr Phe Leu Glu Lys Tyr Pro Leu Ser Gln Tyr Lys Tyr  
 260 265 270  
 Ile Arg Ser Cys Ile Met Leu Gly Arg Met Pro Asn Leu Met Leu Met  
 275 280 285  
 Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Ser Gln Leu Pro Met Asp Cys Phe Thr Met  
 290 295 300  
 Pro Ser Tyr Ser Arg Arg Ile Ser Thr Ala Thr Pro Tyr Met Asn Gly  
 305 310 315 320  
 Glu Thr Ser Thr Lys Ser Leu Trp Val Ile Asn Ser Ala Leu Arg Ile  
 325 330 335  
 Lys Ile Leu Cys Ala Thr Tyr Val Asn Val Asn Ile Arg Asp Ile Asp  
 340 345 350  
 Lys Ile Tyr Val Arg Thr Gly Ile Tyr His Gly Gly Glu Pro Leu Cys  
 355 360 365  
 Asp Asn Val Asn Thr Gln Arg Val Pro Cys Ser Asn Pro Arg Trp Asn  
 370 375 380  
 Glu Trp Leu Asn Tyr Asp Ile Tyr Ile Pro Asp Leu Pro Arg Ala Ala  
 385 390 395 400  
 Arg Leu Cys Leu Ser Ile Cys Ser Val Lys Gly Arg Lys Gly Ala Lys  
 405 410 415

Glu Glu His Cys Pro Leu Ala Trp Gly Asn Ile Asn Leu Phe Asp Tyr  
 420 425 430  
 Thr Asp Thr Leu Val Ser Gly Lys Met Ala Leu Asn Leu Trp Pro Val  
 435 440 445  
 Pro His Gly Leu Glu Asp Leu Leu Asn Pro Ile Gly Val Thr Gly Ser  
 450 455 460  
 Asn Pro Asn Lys Glu Thr Pro Cys Leu Glu Leu Glu Phe Asp Trp Phe  
 465 470 475 480  
 Ser Ser Val Val Lys Phe Pro Asp Met Ser Val Ile Glu Glu His Ala  
 485 490 495  
 Asn Trp Ser Val Ser Arg Glu Ala Gly Phe Ser Tyr Ser His Ala Gly  
 500 505 510  
 Leu Ser Asn Arg Leu Ala Arg Asp Asn Glu Leu Arg Glu Asn Asp Lys  
 515 520 525  
 Glu Gln Leu Lys Ala Ile Ser Thr Arg Asp Pro Leu Ser Glu Ile Thr  
 530 535 540  
 Glu Gln Glu Lys Asp Phe Leu Trp Ser His Arg His Tyr Cys Val Thr  
 545 550 555 560  
 Ile Pro Glu Ile Leu Pro Lys Leu Leu Ser Val Lys Trp Asn Ser  
 565 570 575  
 Arg Asp Glu Val Ala Gln Met Tyr Cys Leu Val Lys Asp Trp Pro Pro  
 580 585 590  
 Ile Lys Pro Glu Gln Ala Met Glu Leu Leu Asp Cys Asn Tyr Pro Asp  
 595 600 605  
 Pro Met Val Arg Gly Phe Ala Val Arg Cys Leu Glu Lys Tyr Leu Thr  
 610 615 620  
 Asp Asp Lys Leu Ser Gln Tyr Leu Ile Gln Leu Val Gln Val Leu Lys  
 625 630 635 640  
 Tyr Glu Gln Tyr Leu Asp Asn Leu Leu Val Arg Phe Leu Leu Lys Lys  
 645 650 655  
 Ala Leu Thr Asn Gln Arg Ile Gly His Phe Phe Phe Trp His Leu Lys  
 660 665 670  
 Ser Glu Met His Asn Lys Thr Val Ser Gln Arg Phe Gly Leu Leu Leu  
 675 680 685  
 Glu Ser Tyr Cys Arg Ala Cys Gly Met Tyr Leu Lys His Leu Asn Arg  
 690 695 700  
 Gln Val Glu Ala Met Glu Lys Leu Ile Asn Leu Thr Asp Ile Leu Lys  
 705 710 715 720

Gln Glu Lys Lys Asp Glu Thr Gln Lys Val Gln Met Lys Phe Leu Val  
 725 730 735  
 Glu Gln Met Arg Arg Pro Asp Phe Met Asp Ala Leu Gln Gly Phe Leu  
 740 745 750  
 Ser Pro Leu Asn Pro Ala His Gln Leu Gly Asn Leu Arg Leu Glu Glu  
 755 760 765  
 Cys Arg Ile Met Ser Ser Ala Lys Arg Pro Leu Trp Leu Asn Trp Glu  
 770 775 780  
 Asn Pro Asp Ile Met Ser Glu Leu Leu Phe Gln Asn Asn Glu Ile Ile  
 785 790 800  
 Phe Lys Asn Gly Asp Asp Leu Arg Gln Asp Met Leu Thr Leu Gln Ile  
 805 810 815  
 Ile Arg Ile Met Glu Asn Ile Trp Gln Asn Gln Gly Leu Asp Leu Arg  
 820 825 830  
 Met Leu Pro Tyr Gly Cys Leu Ser Ile Gly Asp Cys Val Gly Leu Ile  
 835 840 845  
 Glu Val Val Arg Asn Ser His Thr Ile Met Gln Ile Gln Cys Lys Gly  
 850 855 860  
 Gly Leu Lys Gly Ala Leu Gln Phe Asn Ser His Thr Leu His Gln Trp  
 865 870 875 880  
 Leu Lys Asp Lys Asn Lys Gly Glu Ile Tyr Asp Ala Ala Ile Asp Leu  
 885 890 895  
 Phe Thr Arg Ser Cys Ala Gly Tyr Cys Val Ala Thr Phe Ile Leu Gly  
 900 905 910  
 Ile Gly Asp Arg His Asn Ser Asn Ile Met Val Lys Asp Asp Gly Gln  
 915 920 925  
 Leu Phe His Ile Asp Phe Gly His Phe Leu Asp His Lys Lys Lys Lys  
 930 935 940  
 Phe Gly Tyr Lys Arg Glu Arg Val Pro Phe Val Leu Thr Gln Asp Phe  
 945 950 955 960  
 Leu Ile Val Ile Ser Lys Gly Ala Gln Glu Cys Thr Lys Thr Arg Glu  
 965 970 975  
 Phe Glu Arg Phe Gln Glu Met Cys Tyr Lys Ala Tyr Leu Ala Ile Arg  
 980 985 990  
 Gln His Ala Asn Leu Phe Ile Asn Leu Phe Ser Met Met Leu Gly Ser  
 995 1000 1005  
 Gly Met Pro Glu Leu Gln Ser Phe Asp Asp Ile Ala Tyr Ile Arg  
 1010 1015 1020

## 013617

Lys Thr Leu Ala Leu Asp Lys Thr Glu Gln Glu Ala Leu Glu Tyr  
 1025 1030 1035

Phe Met Lys Gln Met Asn Asp Ala His His Gly Gly Trp Thr Thr  
 1040 1045 1050

Lys Met Asp Trp Ile Phe His Thr Ile Lys Gln His Ala Leu Asn  
 1055 1060 1065

<210> 15

<211> 1068

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 15

Met Pro Pro Arg Pro Ser Ser Gly Glu Leu Trp Gly Ile His Leu Met  
 1 5 10 15

Pro Pro Arg Ile Leu Val Glu Cys Leu Leu Pro Asn Gly Met Ile Val  
 20 25 30

Thr Leu Glu Cys Leu Arg Glu Ala Thr Leu Ile Thr Ile Lys His Glu  
 35 40 45

Leu Phe Lys Glu Ala Arg Lys Tyr Pro Leu His Gln Leu Leu Gln Asp  
 50 55 60

Glu Ser Ser Tyr Ile Phe Val Ser Val Thr Gln Glu Ala Glu Arg Glu  
 65 70 75 80

Glu Phe Phe Asp Glu Thr Arg Arg Leu Cys Asp Leu Arg Leu Phe Gln  
 85 90 95

Pro Phe Leu Lys Val Ile Glu Pro Val Gly Asn Arg Glu Glu Lys Ile  
 100 105 110

Leu Asn Arg Glu Ile Gly Phe Ala Ile Gly Met Pro Val Cys Glu Phe  
 115 120 125

Asp Met Val Lys Asp Pro Glu Val Gln Asp Phe Arg Arg Asn Ile Leu  
 130 135 140

Asn Val Cys Lys Glu Ala Val Asp Leu Arg Asp Leu Asn Ser Pro His  
 145 150 155 160

Ser Arg Ala Met Tyr Val Tyr Pro Pro Asn Val Glu Ser Ser Pro Glu  
 165 170 175

Leu Pro Lys His Ile Tyr Asn Lys Leu Asp Lys Gly Gln Ile Ile Val  
 180 185 190

Val Ile Trp Val Ile Val Ser Pro Asn Asn Asp Lys Gln Lys Tyr Thr  
 195 200 205

## 013617

Leu Lys Ile Asn His Asp Cys Val Pro Glu Gln Val Ile Ala Glu Ala  
 210 215 220  
 Ile Arg Lys Lys Thr Arg Ser Met Leu Leu Ser Ser Glu Gln Leu Lys  
 225 230 235 240  
 Leu Cys Val Leu Glu Tyr Gln Gly Lys Tyr Ile Leu Lys Val Cys Gly  
 245 250 255  
 Cys Asp Glu Tyr Phe Leu Glu Lys Tyr Pro Leu Ser Gln Tyr Lys Tyr  
 260 265 270  
 Ile Arg Ser Cys Ile Met Leu Gly Arg Met Pro Asn Leu Met Leu Met  
 275 280 285  
 Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Ser Gln Leu Pro Met Asp Cys Phe Thr Met  
 290 295 300  
 Pro Ser Tyr Ser Arg Arg Ile Ser Thr Ala Thr Pro Tyr Met Asn Gly  
 305 310 315 320  
 Glu Thr Ser Thr Lys Ser Leu Trp Val Ile Asn Ser Ala Leu Arg Ile  
 325 330 335  
 Lys Ile Leu Cys Ala Thr Tyr Val Asn Val Asn Ile Arg Asp Ile Asp  
 340 345 350  
 Lys Ile Tyr Val Arg Thr Gly Ile Tyr His Gly Gly Glu Pro Leu Cys  
 355 360 365  
 Asp Asn Val Asn Thr Gln Arg Val Pro Cys Ser Asn Pro Arg Trp Asn  
 370 375 380  
 Glu Trp Leu Asn Tyr Asp Ile Tyr Ile Pro Asp Leu Pro Arg Ala Ala  
 385 390 395 400  
 Arg Leu Cys Leu Ser Ile Cys Ser Val Lys Gly Arg Lys Gly Ala Lys  
 405 410 415  
 Glu Glu His Cys Pro Leu Ala Trp Gly Asn Ile Asn Leu Phe Asp Tyr  
 420 425 430  
 Thr Asp Thr Leu Val Ser Gly Lys Met Ala Leu Asn Leu Trp Pro Val  
 435 440 445  
 Pro His Gly Leu Glu Asp Leu Leu Asn Pro Ile Gly Val Thr Gly Ser  
 450 455 460  
 Asn Pro Asn Lys Glu Thr Pro Cys Leu Glu Leu Glu Phe Asp Trp Phe  
 465 470 475 480  
 Ser Ser Val Val Lys Phe Pro Asp Met Ser Val Ile Glu Glu His Ala  
 485 490 495  
 Asn Trp Ser Val Ser Arg Glu Ala Gly Phe Ser Tyr Ser His Ala Gly  
 500 505 510

Leu Ser Asn Arg Leu Ala Arg Asp Asn Glu Leu Arg Glu Asn Asp Lys  
 515 520 525  
 Glu Gln Leu Lys Ala Ile Ser Thr Arg Asp Pro Leu Ser Lys Ile Thr  
 530 535 540  
 Glu Gln Glu Lys Asp Phe Leu Trp Ser His Arg His Tyr Cys Val Thr  
 545 550 555 560  
 Ile Pro Glu Ile Leu Pro Lys Leu Leu Leu Ser Val Lys Trp Asn Ser  
 565 570 575  
 Arg Asp Glu Val Ala Gln Met Tyr Cys Leu Val Lys Asp Trp Pro Pro  
 580 585 590  
 Ile Lys Pro Glu Gln Ala Met Glu Leu Leu Asp Cys Asn Tyr Pro Asp  
 595 600 605  
 Pro Met Val Arg Gly Phe Ala Val Arg Cys Leu Glu Lys Tyr Leu Thr  
 610 615 620  
 Asp Asp Lys Leu Ser Gln Tyr Leu Ile Gln Leu Val Gln Val Leu Lys  
 625 630 635 640  
 Tyr Glu Gln Tyr Leu Asp Asn Leu Leu Val Arg Phe Leu Leu Lys Lys  
 645 650 655  
 Ala Leu Thr Asn Gln Arg Ile Gly His Phe Phe Trp His Leu Lys  
 660 665 670  
 Ser Glu Met His Asn Lys Thr Val Ser Gln Arg Phe Gly Leu Leu Leu  
 675 680 685  
 Glu Ser Tyr Cys Arg Ala Cys Gly Met Tyr Leu Lys His Leu Asn Arg  
 690 695 700  
 Gln Val Glu Ala Met Glu Lys Leu Ile Asn Leu Thr Asp Ile Leu Lys  
 705 710 715 720  
 Gln Glu Lys Lys Asp Glu Thr Gln Lys Val Gln Met Lys Phe Leu Val  
 725 730 735  
 Glu Gln Met Arg Arg Pro Asp Phe Met Asp Ala Leu Gln Gly Phe Leu  
 740 745 750  
 Ser Pro Leu Asn Pro Ala His Gln Leu Gly Asn Leu Arg Leu Glu Glu  
 755 760 765  
 Cys Arg Ile Met Ser Ser Ala Lys Arg Pro Leu Trp Leu Asn Trp Glu  
 770 775 780  
 Asn Pro Asp Ile Met Ser Glu Leu Leu Phe Gln Asn Asn Glu Ile Ile  
 785 790 795 800  
 Phe Lys Asn Gly Asp Asp Leu Arg Gln Asp Met Leu Thr Leu Gln Ile  
 805 810 815

## 013617

Ile Arg Ile Met Glu Asn Ile Trp Gln Asn Gln Gly Leu Asp Leu Arg  
 820 825 830  
 Met Leu Pro Tyr Gly Cys Leu Ser Ile Gly Asp Cys Val Gly Leu Ile  
 835 840 845  
 Glu Val Val Arg Asn Ser His Thr Ile Met Gln Ile Gln Cys Lys Gly  
 850 855 860  
 Gly Leu Lys Gly Ala Leu Gln Phe Asn Ser His Thr Leu His Gln Trp  
 865 870 875 880  
 Leu Lys Asp Lys Asn Lys Gly Glu Ile Tyr Asp Ala Ala Ile Asp Leu  
 885 890 895  
 Phe Thr Arg Ser Cys Ala Gly Tyr Cys Val Ala Thr Phe Ile Leu Gly  
 900 905 910  
 Ile Gly Asp Arg His Asn Ser Asn Ile Met Val Lys Asp Asp Gly Gln  
 915 920 925  
 Leu Phe His Ile Asp Phe Gly His Phe Leu Asp His Lys Lys Lys Lys  
 930 935 940  
 Phe Gly Tyr Lys Arg Glu Arg Val Pro Phe Val Leu Thr Gln Asp Phe  
 945 950 955 960  
 Leu Ile Val Ile Ser Lys Gly Ala Gln Glu Cys Thr Lys Thr Arg Glu  
 965 970 975  
 Phe Glu Arg Phe Gln Glu Met Cys Tyr Lys Ala Tyr Leu Ala Ile Arg  
 980 985 990  
 Gln His Ala Asn Leu Phe Ile Asn Leu Phe Ser Met Met Leu Gly Ser  
 995 1000 , 1005  
 Gly Met Pro Glu Leu Gln Ser Phe Asp Asp Ile Ala Tyr Ile Arg  
 1010 1015 1020  
 Lys Thr Leu Ala Leu Asp Lys Thr Glu Gln Glu Ala Leu Glu Tyr  
 1025 1030 1035  
 Phe Met Lys Gln Met Asn Asp Ala His His Gly Gly Trp Thr Thr  
 1040 1045 1050  
 Lys Met Asp Trp Ile Phe His Thr Ile Lys Gln His Ala Leu Asn  
 1055 1060 1065  
  
 <210> 16  
 <211> 1069  
 <212> BEJOK  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 16  
  
 Met Pro Pro Arg Pro Ser Ser Gly Glu Leu Trp Gly Ile His Leu Met

## 013617

1	5	10	15
Pro	Pro	Arg	Ile
Leu	Val	Glu	Cys
20	25	30	
Thr	Leu	Glu	Cys
Leu	Arg	Glu	Ala
35	40	45	
Leu	Phe	Lys	Glu
Ala	Arg	Lys	Tyr
50	55	60	
Glu	Ser	Ser	Tyr
Ile	Phe	Val	Ser
65	70	75	80
Glu	Phe	Phe	Asp
Glu	Thr	Arg	Arg
85	90	95	
Pro	Phe	Leu	Lys
Val	Ile	Glu	Pro
100	105	110	
Leu	Asn	Arg	Glu
Ile	Gly	Phe	Ala
115	120	125	
Asp	Met	Val	Lys
Asp	Pro	Glu	Val
130	135	140	
Asn	Val	Cys	Lys
Glu	Ala	Val	Asp
145	150	155	160
Ser	Arg	Ala	Met
Tyr	Val	Tyr	Pro
165	170	175	
Leu	Pro	Lys	His
Ile	Tyr	Asn	Lys
180	185	190	
Val	Ile	Trp	Val
Ile	Val	Ser	Pro
195	200	205	
Leu	Lys	Ile	Asn
210	215	220	
Ile	Arg	Lys	Lys
225	230	235	240
Leu	Cys	Val	Leu
Glu	Tyr	Gln	Gly
245	250	255	
Cys	Asp	Glu	Tyr
Tyr	Leu	Glu	Lys
260	265	270	
Ile	Arg	Ser	Cys
Ile	Met	Leu	Gly
275	280	285	
Ala	Lys	Glu	Ser
Leu	Tyr	Ser	Gln
290	295	300	
Pro	Ser	Tyr	Ser
Arg	Arg	Ile	Ser
Thr	Ala	Thr	Pro
			Tyr
			Met
			Asn
			Gly

## 013617

305	310	315	320
Glu Thr Ser Thr Lys Ser Leu Trp Val Ile Asn Ser Ala Leu Arg Ile			
325	330	335	
Lys Ile Leu Cys Ala Thr Tyr Val Asn Val Asn Ile Arg Asp Ile Asp			
340	345	350	
Lys Ile Tyr Val Arg Thr Gly Ile Tyr His Gly Gly Glu Pro Leu Cys			
355	360	365	
Asp Asn Val Asn Thr Gln Arg Val Pro Cys Ser Asn Pro Arg Trp Asn			
370	375	380	
Glu Trp Leu Asn Tyr Asp Ile Tyr Ile Pro Asp Leu Pro Arg Ala Ala			
385	390	395	400
Arg Leu Cys Leu Ser Ile Cys Ser Val Lys Gly Arg Lys Gly Ala Lys			
405	410	415	
Glu Glu His Cys Pro Leu Ala Trp Gly Asn Ile Asn Leu Phe Asp Tyr			
420	425	430	
Thr Asp Thr Leu Val Ser Gly Lys Met Ala Leu Asn Leu Trp Pro Val			
435	440	445	
Pro His Gly Leu Glu Asp Leu Leu Asn Pro Ile Gly Val Thr Gly Ser			
450	455	460	
Asn Pro Asn Lys Glu Thr Pro Cys Leu Glu Leu Glu Phe Asp Trp Phe			
465	470	475	480
Ser Ser Val Val Lys Phe Pro Asp Met Ser Val Ile Glu Glu His Ala			
485	490	495	
Asn Trp Ser Val Ser Arg Glu Ala Gly Phe Ser Tyr Ser His Ala Gly			
500	505	510	
Leu Ser Asn Arg Leu Ala Arg Asp Asn Glu Leu Arg Glu Asn Asp Lys			
515	520	525	
Glu Gln Leu Lys Ala Ile Ser Thr Arg Asp Pro Leu Ser Glu Ile Thr			
530	535	540	
Ala Gln Glu Lys Asp Phe Leu Trp Thr Thr Gly Lys His Tyr Cys Val			
545	550	555	560
Thr Ile Pro Glu Ile Leu Pro Lys Leu Leu Leu Ser Val Lys Trp Asn			
565	570	575	
Ser Arg Asp Glu Val Ala Gln Met Tyr Cys Leu Val Lys Asp Trp Pro			
580	585	590	
Pro Ile Lys Pro Glu Gln Ala Met Glu Leu Leu Asp Cys Asn Tyr Pro			
595	600	605	
Asp Pro Met Val Arg Gly Phe Ala Val Arg Cys Leu Glu Lys Tyr Leu			

## 013617

610	615	620
Thr Asp Asp Lys Leu Ser Gln Tyr Leu Ile Gln Leu Val Gln Val Leu		
625	630	635
Lys Tyr Glu Gln Tyr Leu Asp Asn Leu Leu Val Arg Phe Leu Leu Lys		
645	650	655
Lys Ala Leu Thr Asn Gln Arg Ile Gly His Phe Phe Trp His Leu		
660	665	670
Lys Ser Glu Met His Asn Lys Thr Val Ser Gln Arg Phe Gly Leu Leu		
675	680	685
Leu Glu Ser Tyr Cys Arg Ala Cys Gly Met Tyr Leu Lys His Leu Asn		
690	695	700
Arg Gln Val Glu Ala Met Glu Lys Leu Ile Asn Leu Thr Asp Ile Leu		
705	710	715
Lys Gln Glu Lys Lys Asp Glu Thr Gln Lys Val Gln Met Lys Phe Leu		
725	730	735
Val Glu Gln Met Arg Arg Pro Asp Phe Met Asp Ala Leu Gln Gly Phe		
740	745	750
Leu Ser Pro Leu Asn Pro Ala His Gln Leu Gly Asn Leu Arg Leu Glu		
755	760	765
Glu Cys Arg Ile Met Ser Ser Ala Lys Arg Pro Leu Trp Leu Asn Trp		
770	775	780
Glu Asn Pro Asp Ile Met Ser Glu Leu Leu Phe Gln Asn Asn Glu Ile		
785	790	795
Ile Phe Lys Asn Gly Asp Asp Leu Arg Gln Asp Met Leu Thr Leu Gln		
805	810	815
Ile Ile Arg Ile Met Glu Asn Ile Trp Gln Asn Gln Gly Leu Asp Leu		
820	825	830
Arg Met Leu Pro Tyr Gly Cys Leu Ser Ile Gly Asp Cys Val Gly Leu		
835	840	845
Ile Glu Val Val Arg Asn Ser His Thr Ile Met Gln Ile Gln Cys Lys		
850	855	860
Gly Gly Leu Lys Gly Ala Leu Gln Phe Asn Ser His Thr Leu His Gln		
865	870	875
Trp Leu Lys Asp Lys Asn Lys Gly Glu Ile Tyr Asp Ala Ala Ile Asp		
885	890	895
Leu Phe Thr Arg Ser Cys Ala Gly Tyr Cys Val Ala Thr Phe Ile Leu		
900	905	910
Gly Ile Gly Asp Arg His Asn Ser Asn Ile Met Val Lys Asp Asp Gly		

## 013617

915

920

925

Gln Leu Phe His Ile Asp Phe Gly His Phe Leu Asp His Lys Lys Lys  
 930 935 940

Lys Phe Gly Tyr Lys Arg Glu Arg Val Pro Phe Val Leu Thr Gln Asp  
 945 950 955 960

Phe Leu Ile Val Ile Ser Lys Gly Ala Gln Glu Cys Thr Lys Thr Arg  
 965 970 975

Glu Phe Glu Arg Phe Gln Glu Met Cys Tyr Lys Ala Tyr Leu Ala Ile  
 980 985 990

Arg Gln His Ala Asn Leu Phe Ile Asn Leu Phe Ser Met Met Leu Gly  
 995 1000 1005

Ser Gly Met Pro Glu Leu Gln Ser Phe Asp Asp Ile Ala Tyr Ile  
 1010 1015 1020

Arg Lys Thr Leu Ala Leu Asp Lys Thr Glu Gln Glu Ala Leu Glu  
 1025 1030 1035

Tyr Phe Met Lys Gln Met Asn Asp Ala His His Gly Gly Trp Thr  
 1040 1045 1050

Thr Lys Met Asp Trp Ile Phe His Thr Ile Lys Gln His Ala Leu  
 1055 1060 1065

Asn

<210> 17  
 <211> 1068  
 <212> BEJOK  
 <213> Homo sapiens

<400> 17

Met Pro Pro Arg Pro Ser Ser Gly Glu Leu Trp Gly Ile His Leu Met  
 1 5 10 15

Pro Pro Arg Ile Leu Val Glu Cys Leu Leu Pro Asn Gly Met Ile Val  
 20 25 30

Thr Leu Glu Cys Leu Arg Glu Ala Thr Leu Ile Thr Ile Lys His Glu  
 35 40 45

Leu Phe Lys Glu Ala Arg Lys Tyr Pro Leu His Gln Leu Leu Gln Asp  
 50 55 60

Glu Ser Ser Tyr Ile Phe Val Ser Val Thr Gln Glu Ala Glu Arg Glu  
 65 70 75 80

Glu Phe Phe Asp Glu Thr Arg Arg Leu Cys Asp Leu Arg Leu Phe Gln  
 85 90 95

## 013617

Pro Phe Leu Lys Val Ile Glu Pro Val Gly Asn Arg Glu Glu Lys Ile  
 100 105 110  
 Leu Asn Arg Glu Ile Gly Phe Ala Ile Gly Met Pro Val Cys Glu Phe  
 115 120 125  
 Asp Met Val Lys Asp Pro Glu Val Gln Asp Phe Arg Arg Asn Ile Leu  
 130 135 140  
 Asn Val Cys Lys Glu Ala Val Asp Leu Arg Asp Leu Asn Ser Pro His  
 145 150 155 160  
 Ser Arg Ala Met Tyr Val Tyr Pro Pro Asn Val Glu Ser Ser Pro Glu  
 165 170 175  
 Leu Pro Lys His Ile Tyr Asn Lys Leu Asp Lys Gly Gln Ile Ile Val  
 180 185 190  
 Val Ile Trp Val Ile Val Ser Pro Asn Asn Asp Lys Gln Lys Tyr Thr  
 195 200 205  
 Leu Lys Ile Asn His Asp Cys Val Pro Glu Gln Val Ile Ala Glu Ala  
 210 215 220  
 Ile Arg Lys Lys Thr Arg Ser Met Leu Leu Ser Ser Glu Gln Leu Lys  
 225 230 235 240  
 Leu Cys Val Leu Glu Tyr Gln Gly Lys Tyr Ile Leu Lys Val Cys Gly  
 245 250 255  
 Cys Asp Glu Tyr Phe Leu Glu Lys Tyr Pro Leu Ser Gln Tyr Lys Tyr  
 260 265 270  
 Ile Arg Ser Cys Ile Met Leu Gly Arg Met Pro Asn Leu Met Leu Met  
 275 280 285  
 Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Ser Gln Leu Pro Met Asp Cys Phe Thr Met  
 290 295 300  
 Pro Ser Tyr Ser Arg Arg Ile Ser Thr Ala Thr Pro Tyr Met Asn Gly  
 305 310 315 320  
 Glu Thr Ser Thr Lys Ser Leu Trp Val Ile Asn Ser Ala Leu Arg Ile  
 325 330 335  
 Lys Ile Leu Cys Ala Thr Tyr Val Asn Val Asn Ile Arg Asp Ile Asp  
 340 345 350  
 Lys Ile Tyr Val Arg Thr Gly Ile Tyr His Gly Gly Glu Pro Leu Cys  
 355 360 365  
 Asp Asn Val Asn Thr Gln Arg Val Pro Cys Ser Asn Pro Arg Trp Asn  
 370 375 380  
 Glu Trp Leu Asn Tyr Asp Ile Tyr Ile Pro Asp Leu Pro Arg Ala Ala  
 385 390 395 400

Arg Leu Cys Leu Ser Ile Cys Ser Val Lys Gly Arg Lys Gly Ala Lys  
 405 410 415  
 Glu Glu His Cys Pro Leu Ala Trp Gly Asn Ile Asn Leu Phe Asp Tyr  
 420 425 430  
 Thr Asp Thr Leu Val Ser Gly Lys Met Ala Leu Asn Leu Trp Pro Val  
 435 440 445  
 Pro His Gly Leu Glu Asp Leu Leu Asn Pro Ile Gly Val Thr Gly Ser  
 450 455 460  
 Asn Pro Asn Lys Glu Thr Pro Cys Leu Glu Leu Glu Phe Asp Trp Phe  
 465 470 475 480  
 Ser Ser Val Val Lys Phe Pro Asp Met Ser Val Ile Glu Glu His Ala  
 485 490 495  
 Asn Trp Ser Val Ser Arg Glu Ala Gly Phe Ser Tyr Ser His Ala Gly  
 500 505 510  
 Leu Ser Asn Arg Leu Ala Arg Asp Asn Glu Leu Arg Glu Asn Asp Lys  
 515 520 525  
 Glu Gln Leu Lys Ala Ile Ser Thr Arg Asp Pro Leu Ser Glu Ile Thr  
 530 535 540  
 Glu Gln Glu Lys Asp Phe Leu Trp Ser His Arg His Tyr Cys Val Thr  
 545 550 555 560  
 Ile Pro Glu Ile Leu Pro Lys Leu Leu Leu Ser Val Lys Trp Asn Ser  
 565 570 575  
 Arg Asp Glu Val Ala Gln Met Tyr Cys Leu Val Lys Asp Trp Pro Pro  
 580 585 590  
 Ile Lys Pro Glu Gln Ala Met Glu Leu Leu Asp Cys Asn Tyr Pro Asp  
 595 600 605  
 Pro Met Val Arg Gly Phe Ala Val Arg Cys Leu Glu Lys Tyr Leu Thr  
 610 615 620  
 Asp Asp Lys Leu Ser Gln Tyr Leu Ile Gln Leu Val Gln Val Leu Lys  
 625 630 635 640  
 Tyr Glu Gln Tyr Leu Asp Asn Leu Leu Val Arg Phe Leu Leu Lys Lys  
 645 650 655  
 Ala Leu Thr Asn Gln Arg Ile Gly His Phe Phe Phe Trp His Leu Lys  
 660 665 670  
 Ser Glu Met His Asn Lys Thr Val Ser Gln Arg Phe Gly Leu Leu Leu  
 675 680 685  
 Glu Ser Tyr Cys Arg Ala Cys Gly Met Tyr Leu Lys His Leu Asn Arg  
 690 695 700

Gln Val Glu Ala Met Glu Lys Leu Ile Asn Leu Thr Asp Ile Leu Lys  
 705 710 715 720  
 Gln Glu Lys Lys Asp Glu Thr Gln Lys Val Gln Met Lys Phe Leu Val  
 725 730 735  
 Glu Gln Met Arg Arg Pro Asp Phe Met Asp Ala Leu Gln Gly Phe Leu  
 740 745 750  
 Ser Pro Leu Asn Pro Ala His Gln Leu Gly Asn Leu Arg Leu Glu Glu  
 755 760 765  
 Cys Arg Ile Met Ser Ser Ala Lys Arg Pro Leu Trp Leu Asn Trp Glu  
 770 775 780  
 Asn Pro Asp Ile Met Ser Glu Leu Leu Phe Gln Asn Asn Glu Ile Ile  
 785 790 795 800  
 Phe Lys Asn Gly Asp Asp Leu Arg Gln Asp Met Leu Thr Leu Gln Ile  
 805 810 815  
 Ile Arg Ile Met Glu Asn Ile Trp Gln Asn Gln Gly Leu Asp Leu Arg  
 820 825 830  
 Met Leu Pro Tyr Gly Cys Leu Ser Ile Gly Asp Cys Val Gly Leu Ile  
 835 840 845  
 Glu Val Val Arg Asn Ser His Thr Ile Met Gln Ile Gln Cys Lys Gly  
 850 855 860  
 Gly Leu Lys Gly Ala Leu Gln Phe Asn Ser His Thr Leu His Gln Trp  
 865 870 875 880  
 Leu Lys Asp Lys Asn Lys Gly Glu Ile Tyr Asp Ala Ala Ile Asp Leu  
 885 890 895  
 Phe Thr Arg Ser Cys Ala Gly Tyr Cys Val Ala Thr Phe Ile Leu Gly  
 900 905 910  
 Ile Gly Asp Arg His Asn Ser Asn Ile Met Val Lys Asp Asp Gly Gln  
 915 920 925  
 Leu Phe His Ile Asp Phe Gly His Phe Leu Asp His Lys Lys Lys Lys  
 930 935 940  
 Phe Gly Tyr Lys Arg Glu Arg Val Pro Phe Val Leu Thr Gln Asp Phe  
 945 950 955 960  
 Leu Ile Val Ile Ser Lys Gly Ala Gln Glu Cys Thr Lys Thr Arg Glu  
 965 970 975  
 Phe Glu Arg Phe Gln Glu Met Cys Tyr Lys Ala Tyr Leu Ala Ile Arg  
 980 985 990  
 Gln His Ala Asn Leu Phe Ile Asn Leu Phe Ser Met Met Leu Gly Ser  
 995 1000 1005

Gly Met Pro Glu Leu Gln Ser Phe Asp Asp Ile Ala Tyr Ile Arg  
 1010                    1015                    1020

Lys Thr Leu Ala Leu Asp Lys Thr Glu Gln Glu Ala Leu Glu Tyr  
 1025                    1030                    1035

Phe Met Lys Gln Met Asn Asp Ala Leu His Gly Gly Trp Thr Thr  
 1040                    1045                    1050

Lys Met Asp Trp Ile Phe His Thr Ile Lys Gln His Ala Leu Asn  
 1055                    1060                    1065

<210> 18  
<211> 766  
<212> БЕЛЮК  
<213> Homo sapiens

<400> 18

Met Ala Ala Leu Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ala Glu Pro Gly Gln  
 1                    5                    10                    15

Ala Leu Phe Asn Gly Asp Met Glu Pro Glu Ala Gly Ala Gly Ala Gly  
 20                    25                    30

Ala Ala Ala Ser Ser Ala Ala Asp Pro Ala Ile Pro Glu Glu Val Trp  
 35                    40                    45

Asn Ile Lys Gln Met Ile Lys Leu Thr Gln Glu His Ile Glu Ala Leu  
 50                    55                    60

Leu Asp Lys Phe Gly Gly Glu His Asn Pro Pro Ser Ile Tyr Leu Glu  
 65                    70                    75                    80

Ala Tyr Glu Glu Tyr Thr Ser Lys Leu Asp Ala Leu Gln Gln Arg Glu  
 85                    90                    95

Gln Gln Leu Leu Glu Ser Leu Gly Asn Gly Thr Asp Phe Ser Val Ser  
 100                    105                    110

Ser Ser Ala Ser Met Asp Thr Val Thr Ser Ser Ser Ser Ser Leu  
 115                    120                    125

Ser Val Leu Pro Ser Ser Leu Ser Val Phe Gln Asn Pro Thr Asp Val  
 130                    135                    140

Ala Arg Ser Asn Pro Lys Ser Pro Gln Lys Pro Ile Val Arg Val Phe  
 145                    150                    155                    160

Leu Pro Asn Lys Gln Arg Thr Val Val Pro Ala Arg Cys Gly Val Thr  
 165                    170                    175

Val Arg Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Met Met Arg Gly Leu Ile Pro  
 180                    185                    190

Glu Cys Cys Ala Val Tyr Arg Ile Gln Asp Gly Glu Lys Lys Pro Ile

## 013617

195	200	205
Gly Trp Asp Thr Asp Ile Ser Trp Leu Thr Gly Glu Glu Leu His Val		
210	215	220
Glu Val Leu Glu Asn Val Pro Leu Thr Thr His Asn Phe Val Arg Lys		
225	230	235
240		
Thr Phe Phe Thr Leu Ala Phe Cys Asp Phe Cys Arg Lys Leu Leu Phe		
245	250	255
Gln Gly Phe Arg Cys Gln Thr Cys Gly Tyr Lys Phe His Gln Arg Cys		
260	265	270
Ser Thr Glu Val Pro Leu Met Cys Val Asn Tyr Asp Gln Leu Asp Leu		
275	280	285
Leu Phe Val Ser Lys Phe Phe Glu His His Pro Ile Pro Gln Glu Glu		
290	295	300
Ala Ser Leu Ala Glu Thr Ala Leu Thr Ser Gly Ser Ser Pro Ser Ala		
305	310	315
320		
Pro Ala Ser Asp Ser Ile Gly Pro Gln Ile Leu Thr Ser Pro Ser Pro		
325	330	335
Ser Lys Ser Ile Pro Ile Pro Gln Pro Phe Arg Pro Ala Asp Glu Asp		
340	345	350
His Arg Asn Gln Phe Gly Gln Arg Asp Arg Ser Ser Ser Ala Pro Asn		
355	360	365
Val His Ile Asn Thr Ile Glu Pro Val Asn Ile Asp Asp Leu Ile Arg		
370	375	380
Asp Gln Gly Phe Arg Gly Asp Gly Ser Thr Thr Gly Leu Ser Ala		
385	390	395
400		
Thr Pro Pro Ala Ser Leu Pro Gly Ser Leu Thr Asn Val Lys Ala Leu		
405	410	415
Gln Lys Ser Pro Gly Pro Gln Arg Glu Arg Lys Ser Ser Ser Ser		
420	425	430
Glu Asp Arg Asn Arg Met Lys Thr Leu Gly Arg Arg Asp Ser Ser Asp		
435	440	445
Asp Trp Glu Ile Pro Asp Gly Gln Ile Thr Val Gly Gln Arg Ile Gly		
450	455	460
Ser Gly Ser Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Lys Trp His Gly Asp Val		
465	470	475
480		
Ala Val Lys Met Leu Asn Val Thr Ala Pro Thr Pro Gln Gln Leu Gln		
485	490	495
Ala Phe Lys Asn Glu Val Gly Val Leu Arg Lys Thr Arg His Val Asn		

## 013617

500	505	510
Ile Leu Leu Phe Met Gly Tyr Ser Thr Lys Pro Gln Leu Ala Ile Val		
515	520	525
Thr Gln Trp Cys Glu Gly Ser Ser Leu Tyr His His Leu His Ile Ile		
530	535	540
Glu Thr Lys Phe Glu Met Ile Lys Leu Ile Asp Ile Ala Arg Gln Thr		
545	550	555
560		
Ala Gln Gly Met Asp Tyr Leu His Ala Lys Ser Ile Ile His Arg Asp		
565	570	575
Leu Lys Ser Asn Asn Ile Phe Leu His Glu Asp Leu Thr Val Lys Ile		
580	585	590
Gly Asp Phe Gly Leu Ala Thr Val Lys Ser Arg Trp Ser Gly Ser His		
595	600	605
Gln Phe Glu Gln Leu Ser Gly Ser Ile Leu Trp Met Ala Pro Glu Val		
610	615	620
Ile Arg Met Gln Asp Lys Asn Pro Tyr Ser Phe Gln Ser Asp Val Tyr		
625	630	635
640		
Ala Phe Gly Ile Val Leu Tyr Glu Leu Met Thr Gly Gln Leu Pro Tyr		
645	650	655
Ser Asn Ile Asn Asn Arg Asp Gln Ile Ile Phe Met Val Gly Arg Gly		
660	665	670
Tyr Leu Ser Pro Asp Leu Ser Lys Val Arg Ser Asn Cys Pro Lys Ala		
675	680	685
Met Lys Arg Leu Met Ala Glu Cys Leu Lys Lys Lys Arg Asp Glu Arg		
690	695	700
Pro Leu Phe Pro Gln Ile Leu Ala Ser Ile Glu Leu Leu Ala Arg Ser		
705	710	715
720		
Leu Pro Lys Ile His Arg Ser Ala Ser Glu Pro Ser Leu Asn Arg Ala		
725	730	735
Gly Phe Gln Thr Glu Asp Phe Ser Leu Tyr Ala Cys Ala Ser Pro Lys		
740	745	750
Thr Pro Ile Gln Ala Gly Gly Tyr Gly Ala Phe Pro Val His		
755	760	765
<210> 19		
<211> 766		
<212> BEJIOK		
<213> Homo sapiens		
<400> 19		

## 013617

Met Ala Ala Leu Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ala Glu Pro Gly Gln  
 1 5 10 15

Ala Leu Phe Asn Gly Asp Met Glu Pro Glu Ala Gly Ala Gly Ala Gly  
 20 25 30

Ala Ala Ala Ser Ser Ala Ala Asp Pro Ala Ile Pro Glu Glu Val Trp  
 35 40 45

Asn Ile Lys Gln Met Ile Lys Leu Thr Gln Glu His Ile Glu Ala Leu  
 50 55 60

Leu Asp Lys Phe Gly Gly Glu His Asn Pro Pro Ser Ile Tyr Leu Glu  
 65 70 75 80

Ala Tyr Glu Glu Tyr Thr Ser Lys Leu Asp Ala Leu Gln Gln Arg Glu  
 85 90 95

Gln Gln Leu Leu Glu Ser Leu Gly Asn Gly Thr Asp Phe Ser Val Ser  
 100 105 110

Ser Ser Ala Ser Met Asp Thr Val Thr Ser Ser Ser Ser Ser Leu  
 115 120 125

Ser Val Leu Pro Ser Ser Leu Ser Val Phe Gln Asn Pro Thr Asp Val  
 130 135 140

Ala Arg Ser Asn Pro Lys Ser Pro Gln Lys Pro Ile Val Arg Val Phe  
 145 150 155 160

Leu Pro Asn Lys Gln Arg Thr Val Val Pro Ala Arg Cys Gly Val Thr  
 165 170 175

Val Arg Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Met Met Arg Gly Leu Ile Pro  
 180 185 190

Glu Cys Cys Ala Val Tyr Arg Ile Gln Asp Gly Glu Lys Lys Pro Ile  
 195 200 205

Gly Trp Asp Thr Asp Ile Ser Trp Leu Thr Gly Glu Glu Leu His Val  
 210 215 220

Glu Val Leu Glu Asn Val Pro Leu Thr Thr His Asn Phe Val Arg Lys  
 225 230 235 240

Thr Phe Phe Thr Leu Ala Phe Cys Asp Phe Cys Arg Lys Leu Leu Phe  
 245 250 255

Gln Gly Phe Arg Cys Gln Thr Cys Gly Tyr Lys Phe His Gln Arg Cys  
 260 265 270

Ser Thr Glu Val Pro Leu Met Cys Val Asn Tyr Asp Gln Leu Asp Leu  
 275 280 285

Leu Phe Val Ser Lys Phe Phe Glu His His Pro Ile Pro Gln Glu Glu  
 290 295 300

Ala Ser Leu Ala Glu Thr Ala Leu Thr Ser Gly Ser Ser Pro Ser Ala  
 305                    310                    315                    320  
 Pro Ala Ser Asp Ser Ile Gly Pro Gln Ile Leu Thr Ser Pro Ser Pro  
 325                    330                    335  
 Ser Lys Ser Ile Pro Ile Pro Gln Pro Phe Arg Pro Ala Asp Glu Asp  
 340                    345                    350  
 His Arg Asn Gln Phe Gly Gln Arg Asp Arg Ser Ser Ala Pro Asn  
 355                    360                    365  
 Val His Ile Asn Thr Ile Glu Pro Val Asn Ile Asp Asp Leu Ile Arg  
 370                    375                    380  
 Asp Gln Gly Phe Arg Gly Asp Gly Ser Thr Thr Gly Leu Ser Ala  
 385                    390                    395                    400  
 Thr Pro Pro Ala Ser Leu Pro Gly Ser Leu Thr Asn Val Lys Ala Leu  
 405                    410                    415  
 Gln Lys Ser Pro Gly Pro Gln Arg Glu Arg Lys Ser Ser Ser Ser  
 420                    425                    430  
 Glu Asp Arg Asn Arg Met Lys Thr Leu Gly Arg Arg Asp Ser Ser Asp  
 435                    440                    445  
 Asp Trp Glu Ile Pro Asp Gly Gln Ile Thr Val Gly Gln Arg Ile Gly  
 450                    455                    460  
 Ser Gly Ser Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Lys Trp His Gly Asp Val  
 465                    470                    475                    480  
 Ala Val Lys Met Leu Asn Val Thr Ala Pro Thr Pro Gln Gln Leu Gln  
 485                    490                    495  
 Ala Phe Lys Asn Glu Val Gly Val Leu Arg Lys Thr Arg His Val Asn  
 500                    505                    510  
 Ile Leu Leu Phe Met Gly Tyr Ser Thr Lys Pro Gln Leu Ala Ile Val  
 515                    520                    525  
 Thr Gln Trp Cys Glu Gly Ser Ser Leu Tyr His His Leu His Ile Ile  
 530                    535                    540  
 Glu Thr Lys Phe Glu Met Ile Lys Leu Ile Asp Ile Ala Arg Gln Thr  
 545                    550                    555                    560  
 Ala Gln Gly Met Asp Tyr Leu His Ala Lys Ser Ile Ile His Arg Asp  
 565                    570                    575  
 Leu Lys Ser Asn Asn Ile Phe Leu His Glu Asp Leu Thr Val Lys Ile  
 580                    585                    590  
 Gly Asp Phe Gly Leu Ala Thr Glu Lys Ser Arg Trp Ser Gly Ser His  
 595                    600                    605

## 013617

Gln Phe Glu Gln Leu Ser Gly Ser Ile Leu Trp Met Ala Pro Glu Val  
 610 615 620  
 Ile Arg Met Gln Asp Lys Asn Pro Tyr Ser Phe Gln Ser Asp Val Tyr  
 625 630 635 640  
 Ala Phe Gly Ile Val Leu Tyr Glu Leu Met Thr Gly Gln Leu Pro Tyr  
 645 650 655  
 Ser Asn Ile Asn Asn Arg Asp Gln Ile Ile Phe Met Val Gly Arg Gly  
 660 665 670  
 Tyr Leu Ser Pro Asp Leu Ser Lys Val Arg Ser Asn Cys Pro Lys Ala  
 675 680 685  
 Met Lys Arg Leu Met Ala Glu Cys Leu Lys Lys Lys Arg Asp Glu Arg  
 690 695 700  
 Pro Leu Phe Pro Gln Ile Leu Ala Ser Ile Glu Leu Leu Ala Arg Ser  
 705 710 715 720  
 Leu Pro Lys Ile His Arg Ser Ala Ser Glu Pro Ser Leu Asn Arg Ala  
 725 730 735  
 Gly Phe Gln Thr Glu Asp Phe Ser Leu Tyr Ala Cys Ala Ser Pro Lys  
 740 745 750  
 Thr Pro Ile Gln Ala Gly Gly Tyr Gly Ala Phe Pro Val His  
 755 760 765

<210> 20  
 <211> 766  
 <212> ВЕЛОК  
 <213> Homo sapiens

<400> 20

Met Ala Ala Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ala Glu Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Ala Leu Phe Asn Gly Asp Met Glu Pro Glu Ala Gly Ala Gly  
 20 25 30  
 Ala Ala Ala Ser Ser Ala Ala Asp Pro Ala Ile Pro Glu Glu Val Trp  
 35 40 45  
 Asn Ile Lys Gln Met Ile Lys Leu Thr Gln Glu His Ile Glu Ala Leu  
 50 55 60  
 Leu Asp Lys Phe Gly Gly Glu His Asn Pro Pro Ser Ile Tyr Leu Glu  
 65 70 75 80  
 Ala Tyr Glu Glu Tyr Thr Ser Lys Leu Asp Ala Leu Gln Gln Arg Glu  
 85 90 95

Gln Gln Leu Leu Glu Ser Leu Gly Asn Gly Thr Asp Phe Ser Val Ser  
 100 105 110  
 Ser Ser Ala Ser Met Asp Thr Val Thr Ser Ser Ser Ser Ser Leu  
 115 120 125  
 Ser Val Leu Pro Ser Ser Leu Ser Val Phe Gln Asn Pro Thr Asp Val  
 130 135 140  
 Ala Arg Ser Asn Pro Lys Ser Pro Gln Lys Pro Ile Val Arg Val Phe  
 145 150 155 160  
 Leu Pro Asn Lys Gln Arg Thr Val Val Pro Ala Arg Cys Gly Val Thr  
 165 170 175  
 Val Arg Asp Ser Leu Lys Lys Ala Leu Met Met Arg Gly Leu Ile Pro  
 180 185 190  
 Glu Cys Cys Ala Val Tyr Arg Ile Gln Asp Gly Glu Lys Lys Pro Ile  
 195 200 205  
 Gly Trp Asp Thr Asp Ile Ser Trp Leu Thr Gly Glu Glu Leu His Val  
 210 215 220  
 Glu Val Leu Glu Asn Val Pro Leu Thr Thr His Asn Phe Val Arg Lys  
 225 230 235 240  
 Thr Phe Phe Thr Leu Ala Phe Cys Asp Phe Cys Arg Lys Leu Leu Phe  
 245 250 255  
 Gln Gly Phe Arg Cys Gln Thr Cys Gly Tyr Lys Phe His Gln Arg Cys  
 260 265 270  
 Ser Thr Glu Val Pro Leu Met Cys Val Asn Tyr Asp Gln Leu Asp Leu  
 275 280 285  
 Leu Phe Val Ser Lys Phe Phe Glu His His Pro Ile Pro Gln Glu Glu  
 290 295 300  
 Ala Ser Leu Ala Glu Thr Ala Leu Thr Ser Gly Ser Ser Pro Ser Ala  
 305 310 315 320  
 Pro Ala Ser Asp Ser Ile Gly Pro Gln Ile Leu Thr Ser Pro Ser Pro  
 325 330 335  
 Ser Lys Ser Ile Pro Ile Pro Gln Pro Phe Arg Pro Ala Asp Glu Asp  
 340 345 350  
 His Arg Asn Gln Phe Gly Gln Arg Asp Arg Ser Ser Ser Ala Pro Asn  
 355 360 365  
 Val His Ile Asn Thr Ile Glu Pro Val Asn Ile Asp Asp Leu Ile Arg  
 370 375 380  
 Asp Gln Gly Phe Arg Gly Asp Gly Gly Ser Thr Thr Gly Leu Ser Ala  
 385 390 395 400

Thr Pro Pro Ala Ser Leu Pro Gly Ser Leu Thr Asn Val Lys Ala Leu  
                   405                     410                     415  
 Gln Lys Ser Pro Gly Pro Gln Arg Glu Arg Lys Ser Ser Ser Ser  
                   420                     425                     430  
 Glu Asp Arg Asn Arg Met Lys Thr Leu Gly Arg Arg Asp Ser Ser Asp  
                   435                     440                     445  
 Asp Trp Glu Ile Pro Asp Gly Gln Ile Thr Val Gly Gln Arg Ile Gly  
                   450                     455                     460  
 Ser Gly Ser Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Lys Trp His Gly Asp Val  
                   465                     470                     475                     480  
 Ala Val Lys Met Leu Asn Val Thr Ala Pro Thr Pro Gln Gln Leu Gln  
                   485                     490                     495  
 Ala Phe Lys Asn Glu Val Gly Val Leu Arg Lys Thr Arg His Val Asn  
                   500                     505                     510  
 Ile Leu Leu Phe Met Gly Tyr Ser Thr Lys Pro Gln Leu Ala Ile Val  
                   515                     520                     525  
 Thr Gln Trp Cys Glu Gly Ser Ser Leu Tyr His His Leu His Ile Ile  
                   530                     535                     540  
 Glu Thr Lys Phe Glu Met Ile Lys Leu Ile Asp Ile Ala Arg Gln Thr  
                   545                     550                     555                     560  
 Ala Gln Gly Met Asp Tyr Leu His Ala Lys Ser Ile Ile His Arg Asp  
                   565                     570                     575  
 Leu Lys Ser Asn Asn Ile Phe Leu His Glu Asp Leu Thr Val Lys Ile  
                   580                     585                     590  
 Gly Asp Phe Gly Leu Ala Thr Val Glu Ser Arg Trp Ser Gly Ser His  
                   595                     600                     605  
 Gln Phe Glu Gln Leu Ser Gly Ser Ile Leu Trp Met Ala Pro Glu Val  
                   610                     615                     620  
 Ile Arg Met Gln Asp Lys Asn Pro Tyr Ser Phe Gln Ser Asp Val Tyr  
                   625                     630                     635                     640  
 Ala Phe Gly Ile Val Leu Tyr Glu Leu Met Thr Gly Gln Leu Pro Tyr  
                   645                     650                     655  
 Ser Asn Ile Asn Asn Arg Asp Gln Ile Ile Phe Met Val Gly Arg Gly  
                   660                     665                     670  
 Tyr Leu Ser Pro Asp Leu Ser Lys Val Arg Ser Asn Cys Pro Lys Ala  
                   675                     680                     685  
 Met Lys Arg Leu Met Ala Glu Cys Leu Lys Lys Arg Asp Glu Arg  
                   690                     695                     700

**013617**

Pro Leu Phe Pro Gln Ile Leu Ala Ser Ile Glu Leu Leu Ala Arg Ser  
705 710 715 720

Leu Pro Lys Ile His Arg Ser Ala Ser Glu Pro Ser Leu Asn Arg Ala  
725 730 735

Gly Phe Gln Thr Glu Asp Phe Ser Leu Tyr Ala Cys Ala Ser Pro Lys  
740 745 750

Thr Pro Ile Gln Ala Gly Gly Tyr Gly Ala Phe Pro Val His  
755 760 765

<210> 21

<211> 63

<212> BEJIOK

<213> Homo sapiens

<400> 21

Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser Val Asp Asn His Pro His Val Cys Arg  
1 5 10 15

Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu  
20 25 30

Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn  
35 40 45

Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys  
50 55 60

<210> 22

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> олигонуклеотидный праймер

<400> 22

gggccatgtc tggcactgt ttcc

24

<210> 23

<211> 24

<212> ДНК

<213> Искусственная

<220>

<223> олигонуклеотидный праймер

<400> 23

gaaatatataca gcttgcaagg actc

24

<210> 24

<211> 24

<212> ДНК		
<213> Искусственная		
<220>		
<223> олигонуклеотидный праймер		
<400> 24		
aatatcagcc ttaggtgcgg ctcc		24
<210> 25		
<211> 23		
<212> ДНК		
<213> Искусственная		
<220>		
<223> олигонуклеотидный праймер		
<400> 25		
gagaaaaagg gggcctgagg ttc		23
<210> 26		
<211> 26		
<212> ДНК		
<213> Искусственная		
<220>		
<223> олигонуклеотидный праймер		
<400> 26		
ctgcgtaaac gtccctgtgc taggtc		26
<210> 27		
<211> 25		
<212> ДНК		
<213> Искусственная		
<220>		
<223> олигонуклеотидный праймер		
<400> 27		
gcacsgacac acatatcccc atggc		25
<210> 28		
<211> 24		
<212> ДНК		
<213> Искусственная		
<220>		
<223> олигонуклеотидный праймер		
<400> 28		
gcatgaacat gaccctgaat tcgg		24
<210> 29		
<211> 24		
<212> ДНК		
<213> Искусственная		

<220>		
<223>	олигонуклеотидный праймер	
<400>	29	
	cctgcatgtg ttaaacaata cagc	24
<210>	30	
<211>	23	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный праймер	
<400>	30	
	tcattcatga tcccaactgcc ttc	23
<210>	31	
<211>	23	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный праймер	
<400>	31	
	cagctgtttg gctaagagca gcc	23
<210>	32	
<211>	28	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный праймер	
<400>	32	
	ctgtaaatca tctgtgaatc cagagggg	28
<210>	33	
<211>	34	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная	
<220>		
<223>	олигонуклеотидный праймер	
<400>	33	
	gtaaaattctg ctttatattat tccaataggt atgg	34
<210>	34	
<211>	35	
<212>	ДНК	
<213>	Искусственная	
<220>		

<223> олигонуклеотидный праймер	
<400> 34	
ctacgaaaagc ctctctaatt ttgtgacatt tgagc	35
<210> 35	
<211> 36	
<212> ДНК	
<213> Искусственная	
<220>	
<223> олигонуклеотидный праймер	
<400> 35	
cttgctgtaa attctaattgc tgttcatgga ttgtgc	36
<210> 36	
<211> 29	
<212> ДНК	
<213> Искусственная	
<220>	
<223> олигонуклеотидный праймер	
<400> 36	
ggggatctct tcctgtatcc ctctcaggc	29
<210> 37	
<211> 29	
<212> ДНК	
<213> Искусственная	
<220>	
<223> олигонуклеотидный праймер	
<400> 37	
gttatttgat gcgaacagtg aatattcc	29
<210> 38	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Искусственная	
<220>	
<223> олигонуклеотидный праймер	
<400> 38	
cataatgctt gctctgatag g	21
<210> 39	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Искусственная	
<220>	
<223> олигонуклеотидный праймер	

<400> 39		
gtaactcagc agcatctcag		20
<210> 40		
<211> 3633		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 40		
atgcgaccct ccgggacggc cggggcagcg ctccctggcg tgctggctgc gctctgccc gcgagtcggg ctctggagga aaagaaaatt tgccaaggca cgagtaacaa gctcacgac tttggcactt ttgaagatca ttttctcagc ctccagagga ttttcaataa ctgtgaggtg gtccttggga atttggaaat tacctatgtg cagaggaatt atgatcttc cttcttaaag accatccagg aggtggctgg ttatgtcttc attgccccta acacagtgg a g c g a a t t c t ttggaaaacc tgcagatcat cagaggaat atgtactacg aaaatttcta tgccttagca gtcttatcta actatgtgc aaataaaaacc ggactgaagg agctgcccatt gagaattta cagggaaatcc tgcatggcg cgtgcgggatc agcaacaacc ctgcctgtg caacgtggag agcatccagt ggccggacat agtcagcagt gactttctca gcaacatgtc gatggacttc cagaaccacc tggggcagctg cccaaatgtg gatccaagct gtcccaatgg gagctgtgg ggtgcaggag aggagaactg ccagaaaactc tctgtgccc gcaagtgcc ggccgctgcc gtggcaagtc ccccaactgac tgcgtccaca accagtgtgc tgcaggctgc acaggcccccc gggagagega ctgcctggc tgcgcggaaat tccgagacga agccacgtgc aaggacaccc tgcgtctac aaccccaacc cgtaccaggat ggtatgtgaa cccgagggca aatacagctt tggtgccacc tgcgtgaaga agtgtccccca taattatgtg gtgacagatc acggctcgat cgtccgagcc tgcgtggcgg agacgtatga gatggaggaa gacggcgtcc gcaagtgtaa gaagtgcgaa gggccttgc gcaaaatgtg taacgaaata ggtattggtg aatttaaga ctcactctcc ataaatgtca cgaatattaa acactcaaa aactgcaccc ccatcagtgg cgatctccac atcctggcg tggcatttag gggtaactcc ttcacacata ctcctcttcc ggtatccacag gaactggata ttctgaaaaac cgtaaaaggaa atcacagggt ttttgctgat tcaggcttgg cctgaaaaca ggacggaccc ccatgcctt gagaacacctg aaatcatacg cggcaggacc aagaacatcg gtcagtttc tcttgagtc gtcagcctga acataaacatc cttgggatta cgcccttca aggagataag tgatggagat gtgataattt caggaaacaa aaattttgtgc tatgcaata caataaactg gaaaaaactg tttgggaccc cccgtcgacaa aacccaaaatt ataagcaaca gaggtgaaaa cagctgcaag gccacaggcc aggtctgc tgccttgc tcccccgggg gctgtgggg cccggagccc aggactgcg ttccttgcgg gaatgtcgcg cgaggcaggg aatgcgtgaa caagtgcgaa cttctggagg gtgagccaa ggagtttgta gagaactctg agtgcataca gtgcacccca gagtgcctgc ctcaggccat gaacatcacc tgcacaggac ggggaccaga caactgtatc cagtgtgccc actacattga cggccccccac tgcgtcaaga cctgcccggc aggagtcatg ggagaaaaaca acaccctggt ctggaaatgc gcaagacggc gccatgtgtg ccacccgtgc catccaaact gcacctacgg atgcacttgg ccaggtcttgc aaggctgtcc aacgaatggg cctaagatcc cgtccatcg cactggatg gtggggggcc tcccttgc gctgggtgt gccctgggg tccggcttcc catgcgaagg cgcacatcg tccggaaagcg cacgtgcgg aggctgtgc aggagaggga gcttggag ccttccatcc ccagtggaga agctccaaac cacgtctct tgaggatctt gaaggaaact gaattcaaaa agatcaaagt gctgggtcc ggtgcgttcg gcacgggtta taagggactc tggatcccag aaggtgagaa agttaaattt cccgtcgcta tcaaggaatt aagagaagca acatctccga aagccaacaa ggaaatccctc gatgaaggct acgtgtatggc cagcgtggac aaccccccacg tgcgtggcct gctggcato tgccctcacct ccaccgtgc actcatcacc cagctcatgc cttcggtgt cctccgtgc tatgtccggg aacacaaaaga caatattggc tcccgatacc tgctcaactg gtgtgtgcag atcgcaaaagg gcatgaaacta cttggaggac cgtcgcttgg tgcacccgca cctggcagcc aggaacgtac tggtaaaaac accgcagcat gtcaagatca cagatttgg gctggccaaa ctgtctgggtg cggagagaa agaataaccat gcaaggag gcaaaatgtcc tatcaagtgg atggcattgg aatcaattttt acacagaatc tataaccacc agagtgtatgt ctggagctac gggggtgaccg tttgggagtt gatgaccctt ggatccaagc catatgacgg aatccctgc agcgagatct ctcctccatcc ggagaaaagga gaaacgcctcc ctcagccacc catatgtacc atcgatgtct acatgatcat ggtcaagtgc tggatgatag acgcagatag tcgcccggaa	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140 1200 1260 1320 1380 1440 1500 1560 1620 1680 1740 1800 1860 1920 1980 2040 2100 2160 2220 2280 2340 2400 2460 2520 2580 2640 2700 2760 2820 2880	

ttccgtgagt tgatcatcga attctccaaa atggcccag acccccaagcg ctacccgtgc	2940
attcagggggg atgaaagaat gcatttgcga agtccatacg actccaaactt ctaccgtgcc	3000
ctgatggatg aagaagacat ggacgacgtg gtggatgcgg acgagttaccc catcccacag	3060
cagggtttct tcagcagccc ctccacgtca cggactcccc tcttgagctc tctgagtgc	3120
accagcaaca attccacccgt ggcttgcatt gatagaaatg ggctgcaaag ctgtcccatc	3180
aaggaagaca gcttcttgcg gcgatacage tcagacccca caggcgccct gactgaggac	3240
agcatagacg acaccccttcc cccagtcgcct gaatacataa accagtccgt tcccaaaagg	3300
cccgctggct ctgtgcagaa ttctgtctat cacaatcgc ctctgaaccc cgccgcggc	3360
agagacccac actaccagga ccccccacgc actgcgtgg gcaaccccgaa gtatctcaag	3420
actgtccagc ccacccgtgt caacagcaca ttgcacagcc ctgcccactg ggccccagaaa	3480
ggcagccacc aaatttagccct ggacacccct gactaccagc aggacttctt tcccaaggaa	3540
gccaagccaa atggcatctt taagggctcc acagctgaaa atgcagaata cctaagggtc	3600
gcccacaaa gcagtgaatt tattggagca tga	3633

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 3633

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 41

atgcgaccctt ccggggacggc cggggcagcg ctcttggcgc tgctggctgc gctctgcgg	60
ccgagtcggg ctctggagga aaagaaagt tgcaaggca cgagtaacaa gtcacgcag	120
ttgggcactt ttgaagatca ttttctcgc ctccagagga tgttcaataa ctgtgaggtg	180
gtccttggga atttggaaat tacctatgtc cagaggaattt atgatcttc ttcttaaag	240
accatccagg aggtggctgg ttatgtcttc attgcccctca acacagtggc gcaattctt	300
ttggaaatacc tgcaagatcat cagaggaaat atgtactacg aaaattctta tgccttagca	360
gtcttatctta actatgtgc aaataaaaacc ggactgtggc agctgcctt gagaatatta	420
caggaaatcc tgcattggc cgtgggttc agcaacaacc ctgcctgtg caacgtggag	480
agcatccagt ggccggacat agtcagcactg gactttctca gcaacatgtc gatggactt	540
cagaaccacc tgggcagctg caaaaagtgt gatccaagct gtcctaatgg gagctgtgg	600
ggtgcaggag aggagaactg ccagaaactg accaaaatca tctgtgcaca gcaatgtcc	660
gggcgctgcgtcc gtggcaagtc ccccaagtgc tgctgcaca accagtgtgc tgcaggctgc	720
acaggcccccc gggagagcga ctgcattggc tgccgcacat tccgagacga agccacgtgc	780
aaggacaccc tcccaatgttccatc aaccccaacca cgttccatg ggatgtgaac	840
cccgaggccaa aatacagctt tggtgcacc tgctgtggaa agtgtccccc taattatgtg	900
gtgacagatc acggctctgtc cgtccgagcc tggggccccc acagctatga gatggaggaa	960
gacggcgtcc gcaagtgtaa gaagtgcgaa gggcccttgc gcaaaagtgtg taacggaaata	1020
gttattgtgt aatttaaaga ctcaactctcc ataaatgtca cgaatattaa acacttcaaa	1080
aactgcacctt ccatcgtgg cgatctccat atctgcggg tggcatttag ggggtactcc	1140
ttcacacata ctcctctctt ggatccacag gaactggata ttctgaaaac ctgttgcata	1200
atcacagggt ttttgcgtat tcagggtgg cctgaaaaca gacggccctt ccatgcctt	1260
gagaacctag aaatcatacg cggcaggacc aagcaacatgc gtcagttttgc tcttgcgtc	1320
gtcagectga acataacatc ctgggattt cgtccctca aggagataag tgatggagat	1380
gtgataattt caggaaacaa aaattttgtc tatgtcaataa caataaaactg gaaaaaaactg	1440
tttgggaccc ccggtcagaa aacccaaaataataaagcaaca gaggtgaaaaa cagctgcac	1500
gccacaggcc aggtctgcgc tgccctgtgc tccccccggg gctgtgtggg cccggagccc	1560
aggggactgcg tctttgcgcg gaatgtcagc cgaggcaggg aatgcgtggca caagtgcac	1620
cttctggagg gtgagccaaag ggagtgtgt gagaactctg agtgcataca gtgcaccca	1680
gagtgcgtcc ctcaggccat gaacatcacc tgacacggac ggggaccaga caactgtatc	1740
cagtgtgccc actacattga cggccccccac tgctcaaga cttgcggccagg aggagtcatg	1800
ggagaaaaaca acacccttgtt ctggaaagtac gcagacgcgg gccatgtgtg ccacccgtgc	1860
cataccaaact gcacccatgg atgcacttgg ccaggcttttgc aaggctgtcc aacgaatggg	1920
cctaagatcc cgtccatgc cactggatg gtggggggccc tctcttgcgt gctgggtgg	1980
gcccctggga tcggccctttt catgcggaaagg cgcacatgc ttccggaaagcg cacgctgcgg	2040
aggctgtgc aggagaggaa gctctgtggag cctcttacac ccagtggaga agctccaaac	2100
caagctctt tgaggatctt gaagggaaact gaattcaaaa agatcaaaatg gctgggtcc	2160

ggtcgcgtcg	gcacggtgta	taagggactc	tggatcccag	aaggtgagaa	agttaaaatt	2220
cccgtcgcta	tcaaggaaat	aagagaagca	acatctccga	aagccaaacaa	ggaaatctc	2280
gatgaaggct	acgtgtatgc	cagcgtggac	aaccccccacg	tgtgccgcct	gttgggcata	2340
tgcctcacct	ccaccgtca	actcatcagc	cagtcatgc	cattcggctg	cctccctggac	2400
tatgtccggg	aacacaaga	caatattggc	tcccagtacc	tgctcaactg	gtgtgtcag	2460
atcgaaaagg	gcatgaacta	cttggaggac	cgttcgttgg	tgcaccgcga	cctggcagcc	2520
aggaacgtac	tggtaaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagattttgg	gctggccaaa	2580
ctgtctgggt	cggaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgc	tatcaagtgg	2640
atggcattgg	aatcaattt	acacagaatc	tataccacc	agagtgtatg	ctggagctac	2700
ggggtagccg	tttgggatg	gtgaccctt	ggatccaagc	catacgtacgg	aatcccgtcc	2760
agcgagatct	cctccatct	ggagaaaggaa	gaaecctcc	ctcageccacc	cataatgtacc	2820
atcgatgtct	acatgtatcat	ggtcgaatgc	tggatgatag	acgcagatag	tgccccaag	2880
ttccgtgagt	tgtatcatca	attctccaaa	atggcccgag	accccccacg	ctacettgtc	2940
attcaggggg	atgaaaagaaat	gcatttgcca	agtccctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
ctgtatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccc	acgagttacct	catcccacag	3060
cagggtcttc	tcagcagccc	ctccacgtca	cggaactcccc	tcttgagctc	tctgagtgc	3120
accagcaaca	atttccacgt	ggcttgatt	gatagaaatgg	gtctgcaaaag	ctgtcccatc	3180
aaggaagaca	gcttcttgca	gctgatacagc	tcagacccca	caggccctt	gactgaggac	3240
agcatagacg	acaccccttc	cccagtgc	gaatacataa	accaggccgt	tccaaaagg	3300
cccgctggct	ctgtcagaa	tcctgttat	cacaatcgc	ctctgaaccc	cgcgeccac	3360
agagacccac	actaccagga	ccccacacgc	actgcagtgg	gcaaccccgaa	gtatctcaac	3420
actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
ggcagccacc	aaatttagct	ggacaaccc	gactaccagg	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
gccaagccaa	atggcatctt	taagggtcc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
gcgcacacaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 42  
<211> 3618  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 42						
atgcgaccct	ccggggacggc	cggggcagcg	ctccctggcgc	tgctggctgc	gctctgccc	60
gctgtcggtt	ctctggagga	aaagaaaattt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
ttggggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgagggt	180
gtcccttgggat	atttggaaat	tacctatgtg	caggaggat	atgtatcttc	cttcttaaag	240
accatccagg	agggtggctgg	ttatgttctc	atggccctca	acacagtgg	gogaatttcc	300
ttggggaaacc	tgcagatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaatttctta	tgccttagca	360
gtcttatctt	actatgtatc	aaataaaaacc	ggactgttgc	agctgcccatt	gagaaatttta	420
caggaaatcc	tgcattggcgc	cgtgcgggtt	agaacaaacc	ctgcccgttg	caacgtggag	480
agcatccagt	ggcgggacat	agtccatgt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaatgtt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgtctgg	600
ggtgtcaggag	aggagaactg	ccaaaaatca	tctgtccca	gcagtgtcc		660
gggcgcgtcc	gtggcaagtc	ccccactgt	tgtgcacca	accgtgtgc	tgcagggtgc	720
acaggcccccc	ggggagagcga	ctgcctgtc	tgcgcacaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
aaggacaccc	gccccccact	catgttttac	aacccacca	cgttccatgt	ggatgtgaac	840
cccgaggggca	aatacagctt	tggtgccacc	tgcgtgaaga	agtgtccccc	taattatgt	900
gtgacagatc	acggctctgt	cgtcccgagcc	tgtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	ggcccttgc	gcaaaatgtg	taacggaaata	1020
ggtatttgggt	aattttaaaga	ctcaacttcc	ataaaatgtt	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
aactgcaccc	ccatcgttgc	egatctccac	atctgtccgg	tggcatttag	gggtgactcc	1140
ttcacacata	ctccctctt	ggatccacag	gaactggata	tctgtaaaac	cgtaaaaggaa	1200
atcacagggtt	ttttgtgtat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggaccc	ccatgccttt	1260
gagaacctag	aaatcatacg	cggcagacc	aagcaacatg	gtcagtttt	tcttgcagtc	1320
gtcagccctga	acataaacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
tgataattt	caggaaacaa	aaattttgtc	tatgtcaata	caataaaactg	gaaaaaaactg	1440

tttgggacct ccggtcagaa aaccaaatt ataagcaaca gaggtgaaaa cagctgcaag	1500
gccacaggcc aggtctgcca tgcccttgcc tcccccgagg gctgctgggg cccggagccc	1560
aggactgcg tctcttgcg gaatgtcagc cgagggcaggg aatgcgtgga caagtgcgaa	1620
cttctggagg gtgagccaag ggagttgtg gagaacttgc agtgcataca gtgcaccca	1680
gagtgcgtc ctcaggccat gaacatcacc tgacaggac ggggaccaga caactgtatc	1740
cagtgtgccc actacattga cggcccccac tgctcaaga cctgccccgc aggagtatg	1800
ggagaaaaca acacccttgt ctgaaagtac gcagacgcgc gccatgtgtg ccacctgtgc	1860
catccaaact gcacctaagg atgcactggg ccaggctttg aaggctgtcc aacgaatggg	1920
cctaagatcc cgtccatcgc cactggatg gtggggggcc ttctcttgc gctgggtgtg	1980
gccctgggaa tcggcctt catgcgaagg cgccacatcg ttcttgcg cagctgcgg	2040
aggctgtgc aggagaggaa gcttggag cctcttacac ccaatggaga agctccaaac	2100
caagcttctt tgaggatctt gaaggaaact gaattcaaaa agatcaaaatg gctgggtgtc	2160
ggtgegtcg gcacgggtta taaggactc tgatcccg aaggtagaa agttaaaaatt	2220
cccgctgcta tccaaacatc tccgaaagcc aacaaggaaa ttctcgatg agcctacgt	2280
atggccagcg tggacaaccc ccaatgtgtc cgctgtgtt gcatctgcct caccccoacc	2340
gtgcaactca tcacgcagct catgccttc ggctgcctcc tggactatgt cccggaaacac	2400
aaagacaata ttggctcca gtacctgtc aactgggtgtg tgcatgcgaa aaagggoatg	2460
aactacttgg aggaccgtcg ctgggtgcac cgccacctgg cagccaggaa cgtactgg	2520
aaaacacccgc agcatgtcaa gatcacatg ttgggtgtt ccaaactgtc ggggtcg	2580
gagaagaat accatgcaga aggaggcaaa gtgcctatca agtggatggc attggaaatca	2640
attttacaca gaatctatac ccaccaggat gatgtcttgc gctacggggt gaccgtttgg	2700
gagttgtatc cctttggatc caagccatat gacggatcc ctgcgcgcgaa gatcttcc	2760
atccctggaga aaggagaacg cctccctcgtt ccacccatat gatccatcgatgatc	2820
atcatggatc agtgcgttatc gatagacgc gatagtcgca caaagtccg tgagttgtatc	2880
atcgaattct cccaaatggc cccggaccc cccggatcc ttgtcattca gggggatgaa	2940
agaatgcatt tgccaaatgc tacagactcc aacttcttcc gtcgcctgtat ggttgcgaa	3000
gacatggacg acgtgggttgc tgccgcgcg tacccatcc cacaggcggg cttttcc	3060
agccctccca cgtcaaggac tccccctctg agtctctgtc gtgcaccacg caacaattcc	3120
accgtggatc gcattgtatc aaatgggtgtt cccatcgatc agacagcttcc	3180
ttgcgcgtatc acatgtcgatcc cccacaggc gcctgtgtt gggatggatggc	3240
ttctcccccgc tgccctgtatc cataaaaccatc tccgttccca aaaggcccgc tggctctgt	3300
cagaatccctg tctatcacaa tcagccctgtc aaccggcgc cccacactac	3360
caggacccccc acaggactgc agtggggcaac cccggatgtc tcaacactgt ccagccacc	3420
tgtgtcaaca gcacatttgc cagccctgca cactggggcc agaaaggcag ccaccaatt	3480
agccctggaca accctgacta ccaggcaggac ttcttccca aggaagccaa gccaaatggc	3540
atcttttaagg gtcacacatc tgaaaatgc gatatactaa ggggtcgcc accaaagcgt	3600
gaatttatttgc gagcatgc	3618

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 3633

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 43

atgcgaccct ccgggacggc cggggcagcg ctctggcgc tgctggctgc gctctggcc	60
ggcggatcgcc ctctggagga aaagaaatggc tgccaaaggca cgagtaacaa gtcacgcag	120
ttgggcactt ttgttgcgtc ttccagagga tggttcaataa ctgtgaggtg	180
gtccctggga atttggaaat tacctatgtc cagaggttatttgc ttctttaaaat	240
accatccagg aggtggctgg ttatgtccttc attgccttca acacagtggc gcaatttctt	300
ttggaaaacc tgccatcatc cagaggttatttgc atgtactacg aaaatttca tgccatgt	360
gtcttatcttca actatgtatgc aaataaaacc ggactgtatc gggatggatggat	420
caggaaatcc tgcattggcgc cgtgcgttgc agcaacaacc ctgcctgtg caacgtgg	480
agcatccatc ggccggatcat agtgcgtatc gatcttctca gcaacatgc gatggatcc	540
cagaaccacc tggcagctg cccaaatgtt gatccatgtc gtcccaatgg gagctgtgg	600
gggtcgaggagg aggaaatgtc ccaggaaatgc accaaatgc tctgtccca gcaatgtgc	660
ggccgtgtcc gttggcaatgc cccatgtgc tgctgtccca accatgtgc tgcagggtgc	720

acaggcccccc gggagagcga ctgcctggtc tgccgcaaat tccgagacga agccacgtgc	780
aaggacacct gc(cccccact catgcttac aaccccacca cgtaccagat ggatgtgaac	840
cccgaggggca aatacagctt tggtgcacc tggctgaaga agtgtcccg taattatgtg	900
gtgacagatc acggctcgta cgtccgagcc tggggcccg acagctatga gatggaggaa	960
gacggcgtcc gcaagtgtaa gaagtgcgaa gggccttgc gcaaagtgtg taacgaaata	1020
ggtattgggt aatttaaga ctcactctcc ataaaatgcta cgaatattaa acacttcaa	1080
aactgcacct ccatcagtgg cgatctccac atccctgcgg tggcatttag gggtgactcc	1140
ttcacacata ctcctccctt ggatccacag gaactggata ttctgaaaac cgtaaaggaa	1200
atcacagggt ttttgcgtat tcaggcttgg cctgaaaaac ggacggacct ccatgcctt	1260
gagaacacctg aaatcatacg cggcaggacc aacaacatg gtcagtttc tettgcagtc	1320
gtcaggctga acataaacatc ctggatttgcgatcc cggcaggacc aatgcgttgc caagtgcag	1380
gtgataattt cagggaaaaaa aaatttgcg tgcataataa caataaaactg gaaaaaactg	1440
tttgggaccc ccggctgaa aacccaaaattt ataagcaaca gaggtgaaaaa cagctgcag	1500
gccacaggcc aggtctgcca tgccttgc tccccggagg gctgctgggg cccggagccc	1560
agggactgcg tctttgcgg gaatgtcage cgaggcaggaa aatgcgttgc caagtgcag	1620
cttctggagg gtgagccaa ggagggttgcg gagaactctg agtgcataca gtgcacccca	1680
gagtgcctgc ctccaggccat gaacatcacc tgcacaggac ggggaccaga caactgtatc	1740
cagtgtcccc actacatttgc cggcccccac tggctcaaga cctgcctggc aggagtcatg	1800
ggagaaaaaca acacccctgtt ctggaaatgc gcaacgcggc gccatgttgc ccacctgtgc	1860
catccaaactt gcacactacgg atgcacttgg ccaggcttgc aaggctgtcc aacgaatggg	1920
cctaagatcc cgtccatcgc cactggatg gtggggggcc teettttgcg tctgggttg	1980
gccttggggca tcggccctttt catgcgaagg cggccacatcg ttccggaaacg cacgctgcgg	2040
aggctgtgcg aggagaggaa gcttgcggat ccttttacac ccagtggaga agctcccaac	2100
caagctcttc tgaggatctt gaaggaaaactt gaattttttt agatcaaatg gctgggctcc	2160
gtgtcggttc gcaagggttgc taaggactc tgatcccaag aagggtgaaaaaattt agttaaaattt	2220
cccgctgcttcaatgaaattt aagagaaacgca acatctccaa aagccaaacaa gggaaatcc	2280
gatgaaggctt acgtgtatggc cagcggtggac aaccccccacg tgcacccgcg tctgggcac	2340
tgcctcacctt ccacccgttca actcatcacc cagctcatgc ctttgcggctg ctttctggac	2400
tatgtccggg aacacaagaatcaatattttgc tcccagtacc tgctcaactg gtgtgtgcag	2460
atcgccaaagg gcatgaaactt ctggaggac cgtcgatgg tgcacccgcg cctggcagcc	2520
aggaacgttac tggtaaaaaac acccgacggat gtcacatgcgatc cagatttttgg gctggccaa	2580
ctgtcggttgcgaaaggatccat gcaatggggat gcaaaatgttgc tatcaagtgg	2640
atggcatttttgcgaaatccat gcaatggggat gcaaaatgttgc tatcaagtgg	2700
gggggttgcggcc ttggggatgttgcgaaatccat gcaatggggat gcaaaatgttgc tatcaagtgg	2760
agcgagatctt cctccatctt ggagaaaaggaa gaaacgcctcc ctcagccacc cataatgtacc	2820
atcgatgtctt acatgatcat ggtcaatgttgc tgatgtatgc acgcagatagat tggcccaaaag	2880
ttccctgtatgttgcgatccat gcaatggggat gcaaaatgttgc tatcaagtgg	2940
attcaggggggatggat gcaatggggat gcaaaatgttgc tatcaagtgg	3000
ctgtatgtatggat gcaatggggat gcaatggggat gcaaaatgttgc tatcaagtgg	3060
cagggttcttc tcaatggggat gcaatggggat gcaatggggat gcaaaatgttgc tatcaagtgg	3120
accagcaaca attccacccgtt ggcatttcattt gatagaaaatg ggctgcaaaatg ctgtcccatc	3180
aaggaaagaca gcttcttcattt ggcatttcattt gatagaaaatg ggctgcaaaatg ctgtcccatc	3240
agcatagacg acaccccttcccccattt gatagaaaatg ggctgcaaaatg ctgtcccatc	3300
cccgctgttgcgaaatccat gcaatggggat gcaaaatgttgc tatcaagtgg	3360
agagacccac actaccggat gcaatggggat gcaaaatgttgc tatcaagtgg	3420
actgtccatccat gcaatggggat gcaaaatgttgc tatcaagtgg	3480
ggcaggccacc aaatttgcgttgcgaaatccat gcaatggggat gcaaaatgttgc tatcaagtgg	3540
gccaaggccaa atggcatttttgcgaaatccat gcaatggggat gcaaaatgttgc tatcaagtgg	3600
gcccacccaaatccat gcaatggggat gcaaaatgttgc tatcaagtgg	3633

<210> 44  
<211> 3633  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 44

atgcgaccct	ccgggacgge	cggggcagcg	ctccctggcgc	tgctggctgc	gtctgccc	60
gcgagtccgg	ctctggagga	aaagaaaagtt	tgccaaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
ttgggcactt	ttgaagatca	tttttcgc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgaggtg	180
gtcccttggga	attttggaaat	tacctatgtg	cagaggaaatt	atgatcttc	cttcttaaag	240
accatccagg	aggtgttgcgg	ttatgtcctc	attgcctca	acacagtgga	gccaatttct	300
ttggaaaacc	tgcaagatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccca	tgccttagca	360
gtcttatcta	actatgtgc	aaataaaacc	ggactgaagg	agctgccc	gagaatttta	420
caggaaatcc	tgcatggcgc	cgtgcgggtc	agcaacaacc	ctgcctgtg	caacgtggag	480
accatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gacttttctca	gcaacatgtc	gatggactc	540
cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtccccatgg	gagctgctgg	600
ggtgtcaggag	aggagaactg	ccagaaaactg	acccaaatca	tctgtgccca	gcagtgtcc	660
gggcgcgtcc	gtggcaagtc	ccccactgtgc	tgtgcacaca	accagtgtgc	tgcaaggatgc	720
acaggggccccc	gggagagoga	ctgcctggtc	tgcgcacaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
aaggacacct	gccccccact	catgtctac	aaccacca	cgttaccat	ggatgtgaac	840
cccgaggggca	aatacagtt	ttgtgccacc	tgcgtgaaga	agtgtcccc	taattatgtg	900
gtgacagatc	acggctcg	cgtccgagcc	tgtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgc	gcaaaagtgt	taacggaaata	1020
ggtatttggt	aattttaaaga	ctcaacttcc	ataaaatgtca	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
aactgcaccc	ccatcagttgg	cgatctccac	atccctgcgg	tggcatttag	gggtgactcc	1140
ttcacacata	ctccctctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgtaaaaac	cgtttaaaggaa	1200
atcacagggt	ttttgtctgt	tcaggcttgg	cctgaaaaaca	ggacggactc	ccatgcctt	1260
gagaacatcg	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagtttc	tcttgcagtc	1320
gtcagcctga	acataacatc	cttggattt	cgtcccttca	aggagataag	tgtggagat	1380
gtgataattt	caggaaacaa	aaattttgtgc	tatgcaaata	caataaaactg	gaaaaaactg	1440
tttgggaccc	ccggtcagaa	aaccaaaatt	ataaagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
gccacaggcc	aggctgc	tgcctgtgc	tcccccggagg	gctgctgggg	cccgagcccc	1560
aggactgcg	tctttgc	aatgtcagc	cgaggcagg	aatgcgtgaa	caagtgc	1620
cttctggagg	gtgagccaa	ggagtttgc	gagaactctg	agtgcataca	gtgcacccca	1680
gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
cagtgtcc	actacattga	cggcccccac	tgcgtcaaga	cctgcggc	aggagtcatg	1800
ggagaaaaaca	acacccctgtt	ctggaaatgc	gcacacgc	gcccattgt	ccacctgtgc	1860
catccaaact	gcacccatcg	atgcactgg	ccaggcttgc	aaaggcttgc	aacgaatggg	1920
cctaagatcc	cgtccatcgc	cactggatg	gtggggccccc	tccttgc	gtctgggtg	1980
gccctgggaa	tcggcctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaaagcg	cacgctgcgg	2040
aggctgtgc	aggagaggg	gtttgtggag	ccttttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
caagctctt	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gtctggctcc	2160
ggtgcgttgc	gcacccgtt	taaggactc	tggatcccag	aaggtgagaa	agttaaaatt	2220
cccgctgta	tcaaggaattt	aaagaaagg	acatctccga	aagccaaacaa	ggaaatcc	2280
gatgaagcc	acgtgtatgc	cagcgtggac	aaaccccccac	tgtggccct	gtctggcattc	2340
ccgcctcacct	ccacccgttgc	actcatcacc	cagtcatgc	ccttcggct	cttcctggac	2400
tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tccctgtacc	tgctcaactg	gtgtgtgc	2460
atcgaaagg	gcatgaactt	cttggaggac	cgtcgcttgc	tgccaccgc	cctggcagcc	2520
aggaacgtac	tggtaaaaa	accgcagcat	gtcaagatca	cagattttgg	gtctggccaaa	2580
ctgctgggt	cggaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaaagtgc	tatcaagtgg	2640
atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtgtatg	ctggagatc	2700
gggggtgacc	tttgggagg	gatgacctt	ggatccaagg	catatgacgg	aatccctg	2760
agcggatct	cctccatct	ggagaaaagg	gaacgcetcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
atcgatgtct	acatgtatcat	ggtcaagtgc	tggatgtatg	acgcagatag	tegcoccaaaag	2880
ttccgtgt	tgtatcatga	attctccaaa	atggcccgag	accccccac	ctaccttgc	2940
attcaggggg	atggaaaatgt	gcatttgc	agtcctacatc	actccaaactt	ctaccgtgc	3000
ctgatgtatg	aagaagacat	ggacgacgt	gtggatgc	acgagttactt	catccacac	3060
cagggttct	tcagcagccc	ctccacgttca	cgactcccc	tcctgagctc	tctgagtgca	3120
accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcatt	gatagaaatg	ggctgc	caacccatc	3180
aaggaagaca	gcttettgc	gcgatacagc	tcaaaaa	caggcgc	ccttactgtt	3240
agcatagacg	acacccctt	cccagtgc	gaatacataa	accagtccgt	tccaaaagg	3300
cccgctggct	ctgtgcagaa	tcctgtctat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcgecc	3360
agagacccac	actaccagg	ccccacac	actgcagttgg	gcaaccccg	gtatctcaac	3420

actgtccaggc ccacacctgtgt caacagcaca ttgcacagcc ctgcccactg ggcccagaaa	3480
ggcagccacc aaatttagctt ggacaaccct gactaccaggc aggacttctt tcccaaggaa	3540
gccaagccaa atggcatctt taaggctcc acagctgaaa atgcagaata cctaagggtc	3600
gcccacaaa gcagtgaatt tattggagca tga	3633

<210> 45  
<211> 3633  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 45	
atgcgaccct cggggacggc cggggcagcg ctctggcgc tgctggctgc gctctgccc	60
gcgagtcggg ctctggagga aaagaaagtt tgccaaggca cgagtaacaa gtcacgcag	120
ttggcactt ttgaagatca ttttcctcage ctccagagga ttttcaataa ctgtgagg	180
gtccttggga atttggaaat tacctatgtc cagaggaatt atgatcttc cttctttaaag	240
accatccagg aggtggctgg ttatgtcctc attgcctca acacagtggc gcgaatttct	300
ttgaaaacc tgcagatcat cagaggaat atgtactacg aaaattctca tgccttagca	360
gtcttatcta actatgtgc aaataaaacc ggactgaagg agctgccc gagaatttta	420
cagggaaatcc tgcattggcgc cgtgcgggtc agcaacaacc ctgcctgtc caacgtggag	480
agoatccagt ggcgggacat agtcagcagt gactttctca gcaacatgtc gatggactt	540
cagaaccacc tggcagctg caaaaagtgt gatccaagct gtcccaatgg gagctgtgg	600
ggtgccaggagg aggagaactg ccagaaactca tctgtgc cca gcagtgtcc	660
gggcgtgcgtcc gtggcaagtc ccccaagtgc tgctgcccaca accagtgtgc tgccaggctgc	720
acaggcccccc gggagagcga ctgcctggc tggcgcataat tccgagacga agccacgtgc	780
aaggacacccat gccccccact catgcctac aaccccccacca cgtaccagat ggatgtgaac	840
cccgaggggca aatacagctt tggtgcacc tgcgtgaaga agtgtccccg taattatgtg	900
gtgacagatc acggcgtcg cgtccggc tggtggggcc acagctatgc gatggaggaa	960
gacggcgtcc gcaagtgtaa gaagtgcgaa gggccttgc gcaaaagtgtc taacggaaa	1020
gttattggta aattttaaaga ctcactctcc ataaaatgtca cgaatattaa acacttcaa	1080
aactgcacccat ccatcgtgg cgatctccac atcctggccg tggcatttag gggtgactcc	1140
tccacacata ctccctctt ggatccacag gaactggata ttctgaaaac cgtaaaggaa	1200
atcacagggt ttttgcgtat tcaggtttgg cctgaaaaca ggacggaccc ccatgcctt	1260
gagaaccttag aaatcatacg cggcaggacc aagcaacatg gtcagtttc tcttgcagtc	1320
gtcagcctga acataacatc cttgggatta cgcctccctca aggagataag tgatggagat	1380
gtgataattt cagggaaacaa aaattttgtc tatgcaaata caataaaactg gaaaaaaactg	1440
tttgggaccc cccgtcagaa aacccaaaataa ataaagcaaca gaggtgaaaaa cagctgcaag	1500
gccacaggcc aggtgcgc tgccttgc tccccccagg gctgctgggg cccggagccc	1560
aggactcgcc tctttgcgc gaatgtcage cggcggagg aatgcgtggca caagtgcac	1620
cttttggagg gtgagccaa gggatgttgc gagaactctg agtgcataca gtgcacccca	1680
gagtgcctgc ctcaggccat gaacatcacc tgacaggac ggggaccaga caactgtatc	1740
cagtgtgcctt actacattga cggcccccac tgcgtcaaga cctgcccggc aggagtcatg	1800
ggagaaaaaca acacccctgtt ctggaaagtac gcaagacgcgc gccatgtgtc ccacctgtgc	1860
catccaaact gcacccatgg atgcactggg ccaggctttt aaggctgtcc aacgaatggg	1920
cctaagatcc cgtccatcgc cactggatg gtggggggccc tccctttgtc gctgggtgt	1980
gccctgggaa tccggctt catgcgaagg cccacatcg tccggaaagcg cacgctgcgg	2040
aggctgtgc aggagaggaa gcttgcggag ccttttacac ccagtggaga agctccaaac	2100
caagctctt tgaggatctt gaaggaaact gaattcaaaa agatcaaagt gctgggtcc	2160
ggtgccgtcg gcacgggtta taaggactc tggatcccag aaggtgagaa agttaaaatt	2220
ccctgcgtca tcaaggaaat aagagaagca acatctcoga aagccaaacaa gaaatctc	2280
gatgaaggct acgtgtatggc cagcgtggac aaccccccacg tgcgtggcgt gctgggcate	2340
tgccctcaccc ccaccgtgca actcatcatc cagtcatgc ccttcggctc ccttcgtgc	2400
tatgtccggg aacacaaaaga caatattggc tcccaatgc tgcgtcaactg gtgtgtgcag	2460
atgccaaagg gcatgaacta cttggaggac cgtgcgttgc tgcacccgcg cctggcagcc	2520
aggaacgtac tggtaaaaaac accgcagcat gtcacatgtca cagatttgg gctggccaaa	2580
ctgctgggtg cggaaagagaa agaataccat gcagaaggag gcaaaagtgc tatcaagtgg	2640
atggcattgg aatcaattttt acacagaatc tataccacc agagtgtatgt ctggagctac	2700

gggggtgaccg	tttggggagtt	gatgacccccc	ggatccaaggc	catatgcacgg	aatccctgcc	2760
agcgagatct	cctccatct	ggagaaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tgcccaaag	2880
ttcgtgagt	tgtatcatcg	attctccaaa	atggcccgag	accccccagcg	ctacccgtgc	2940
attcaggggg	atgaaaagaat	gcatttgcca	agtccctacag	actccaaactt	ctaccgtgcc	3000
ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccc	acgagtaacct	cateccacag	3060
cagggttct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggaactcccc	tcctgagtc	tctgagtgca	3120
accagcaaca	attccacccgt	ggcttgcatt	gatagaaaatg	ggctgcaaaag	ctgtcccatc	3180
aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggccctt	gactgaggac	3240
agcatagacg	acacccctct	cccagtgcct	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaagg	3300
cccgcgtggct	ctgtgcagaa	tcctgtctat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcccccagc	3360
agagacccac	actaccagga	cccccacagc	actgcagtgg	gcaacccca	gtatctcaad	3420
actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccaagaaa	3480
ggcagccacc	aaatttagct	ggacaacccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
gccaagccaa	atggcatctt	taagggctcc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 3636

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 46

atgcgaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctccctggcgc	tgctggctgc	gctctgccc	60
gcgagtccgg	ctctggagga	aaagaaaagtt	tgccaaaggca	cgagtaacaa	gctcaacgcag	120
ttgggactt	ttgaagatca	ttttctcage	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgaggtg	180
gtccttggg	atttggaaat	tacctatgtg	cagaggaaatt	atgatcttc	tttcttaaag	240
accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcttc	attgcctca	acacagtgg	gccaatcc	300
ttgaaaacc	tgcatgtat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaatttcta	tgccttagca	360
gtcttatcta	actatgtatgc	aaataaaaacc	ggactgaagg	agctgccat	gagaatttta	420
cagaaatcc	tgcatggcgc	cgtcggttc	agcaacaacc	ctgcccgtg	caacgtggag	480
agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
cagaaccacc	tggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaaagt	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
gggtcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	acccaaatca	tctgtgcce	gcagtgctcc	660
gggcgctgccc	gtggcaagt	ccccagtgc	tgcgtccaca	accagtgtc	tgcaggctgc	720
acaggcccc	gggagagcga	ctgcctggc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
aaggacaccc	gcgcgcact	catgcctac	aaccccacca	cgttccat	ggatgtgaac	840
cccgaggggca	aatacagctt	tggtggccacc	tgcgtgaaga	agtgtcccc	taattatgtg	900
gtgacagatc	acggctcg	cgtccgagcc	tgtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
gacggcgtcc	gcaagtgtt	ggagtgcga	gggccttgc	gcaaagtgt	taacggaaa	1020
ggtattgggt	aattttaaaaga	ctcaactctcc	ataaaatgtca	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
aactgcaccc	ccatcgttgg	cgatctccac	atccctccgg	tggcattttg	gggtgactcc	1140
ttcacacata	ctccctctt	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaaac	cgtaaaggaa	1200
atcacagggt	tttgcgtat	tcaggcttgg	ctgaaaaaca	ggacggaccc	ccatgcctt	1260
gagaacctag	aaatcatacg	ccggcaggacc	aagcaacatg	gtcagtttc	tcttcagtc	1320
gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgtggagat	1380
gtgataattt	caggaaacaa	aaatttgc	tatgcaaata	caataaactg	gaaaaaaactg	1440
tttgggaccc	ccggcgtcc	actacattga	cgcccccac	tgcgtccaga	ggggaccaga	1500
gccacaggcc	aggctctcca	tgccttgc	tcccccgggg	gtctgggg	ccgggagccc	1560
aggactcg	tctcttgc	gaatgtcgc	cgaggcagg	aatgcgtg	caagtgcac	1620
cttcgggg	gtgagccaa	ggagttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtcccaaccc	1680
gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgcacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
cagtgtcccc	actacattga	cgcccccac	tgcgtccaga	ctcgcccg	aggagtcatg	1800
ggagaaaaaca	acacccctgg	ctggaaagtac	gcaagacgg	gcccattgtg	ccacccgtgc	1860
catccaaact	gcacccatcgg	atgcactgg	ccaggcttgc	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
cctaagatcc	cgtccatcgc	cactggatg	gtggggcc	tctcttgc	gtgggtgg	1980

gcctgggaa tcggccttt catgcaagg cggcacatcg ttccgaagcg cacgtgcgg	2040
aggctgtgc aggagaggaa gcttggag cctttacac ccagtggaga agtcccaac	2100
caagtcctc tgaggatctt gaaggaaact gaattaaaa agatcaaagt gctgggtc	2160
ggtgegttcg gcacgggtta taaggactc tgatcccag aaggtagaa agttaaaaatt	2220
cccgtegcta tcaaggaaatt aagagaagca acatctccga aagccaacaa ggaaatcctc	2280
gatgaagcc acgtgtatggc cagcgtggac aaccaccccc acgtgtgcgg cctgtggc	2340
atctgcctca cctccacatc gcaactcatc acgcagtc tgcccttgg ctgcctctg	2400
gactatgtcc gggAACACAA agacaatatt ggctcccagt acctgtctaa ctgggtgtg	2460
cagatcgcaa agggcatgaa ctacttggag gaccgtcgct tgggtcaccc cgacctggca	2520
gccaggaacg tactgtgtaa aacaccgcag catgtcaaga tcacagattt tgggtggcc	2580
aaactgtgg gtgcggaaaga gaaagaatac catgcagaag gaggcaaatg gcctatcaag	2640
tggatggcat tggaaatcaat ttacacaga atctataccc accagagtgta tgcgtggagc	2700
taaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaaaa	2760
gcagcggaga tctccctccat cctggggaaa ggagaacgccc tccctcagcc acccatatgt	2820
accatcgatg tctacatgtat catggtaag tgcgtgtatc tagacgcaga tagtgcggca	2880
aagttccgtg agttgtatcat cgaatttctcc 3aaatggccc gagacccccc ggcgtaccc	2940
gtcattcagg gggatgaaag aatgcattt ccaagtctca caagactccaa cttctaccgt	3000
gccctgtgg atgaagaaga catggacgc gtgggtggatc cggacgagta cctctatccca	3060
cagcagggtct tcttcagcag cccctccacg tcaacggactc ccctcttgcg ctctctgagt	3120
gcaaccaggca acaattccac cgtggcttc attgatagaa atgggtgcgaa aagctgtccc	3180
atcaaggaag acagttttt gcagcgatc agtctcagacc ccacaggcgc cttgactgag	3240
gacagcatag acgacacccctt cctccctggatc cctgaataaca taaaccaggc cgttcccaaa	3300
aggccccgtg gctctgtgcgaaatcgtgc tatcacaatc agcctctgaa ccccgccccc	3360
agcagagacc cacactacca ggaccccccac agcaactgcag tggggcaaccc cgagtatctc	3420
aacactgtcc agccccccatc tgcatacggc acattcgaca gcccctccca ctggggccca	3480
aaacccggcc accaaattag cctggacaac cctgactacc agcaggactt ctttcccaag	3540
gaagccaaggcc aaaaatggcat cttaagggc tccacagctg aaaatgcaga atacctaagg	3600
gtcgccggccaa aacccggatc atttatttggaa gcatgaa	3636

<210> 47  
<211> 3633  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 47	
atgcggaccct cggggacggc cggggcagcg ctccctggcgc tgctggctgc gctctgccc	60
gcgagtcggg ctctggagga aaagaaagtt tgccaaaggca cgagtaacaa gctcacgcag	120
ttggggactt ttgaagatca ttttctcage ctccagagga tggtcaataa ctgtgaggtg	180
gtccttggaa atttggaaat tacctatgtc cagaggaattt atgatcttc cttctttaaag	240
accatccagg aggtggctgg ttatgtctc atttccctca acacagtggaa gcgaatttct	300
ttggaaaacc tgcagatcat cagaggaat atgtactacg aaaatccctt tgccttagca	360
gtcttatcta actatgtatc aaataaaacc ggactgaaagg agtgcggccat gagaattttt	420
cagaaatcc tgcatggcgc cgtggggitc agcaacaacc ctggccctgtc caacgtggag	480
agcatccagt ggcgggacat agtcagcagt gactttctca gcaacatgtc gatggacttc	540
cagaaccacc tggggcagctg cccaaatgtt gatccaagct gtcggccatgg gagctgtgg	600
gggtgcggagg aggagaactg ccagaaactg accaaaatca tctgtgccc gcagtgctcc	660
ggggcgctcc gttggcaagtcc ccccaactgac tgctgcccacc accagtgtc tgcaggctgc	720
acaggcccccc gggagagcga ctggctggc tggcccaat tccggagacga agccacgtgc	780
aaggacaccc tggcccccact catgtctcacc aacccaccca cgttccatggat ggtatgtaa	840
cccgaggccaa aatacagctt tggtggccacc tgcgtgaaga agtgcggccatggatgttgc	900
gtgacagatc acggctctgt cgtccggcc tggggggccg acagatctatc gatggaggaa	960
gacggcggtcc gcaagtgtaa gaagtgcgaa gggccctggcc gcaaaatgttgc taacgaaata	1020
ggtattgggtt aattttaaaatc tcaactctcc ataaatgttca cgaatattaa acacttccaa	1080
aactgcaccc ccatcgtgg cgtatccac atccctggccgg tggcatttag ggggtgactcc	1140
tccacacata ctccctctt ggtccacag gaactggata ttctgaaaac cgtaaaggaa	1200
atcacagggt ttttgcgtat tcaggcttgg cctggaaaaca ggacggactt ccatgcctt	1260

gagaacacctag aaatcatacg cgccaggacc aagcaacaatg gtcagtttc tcttgcagtc  
gtcagcctga acataaacatc cttgggatta cgctccctca aggagataag tgatggagat 1380  
gtgataattt cagggaaacaa aaatttgtgc tatgcaaata caataaactg gaaaaaaactg 1440  
tttggacact ccggtcagaa aaccaaaatt ataagcaaca gaggtgaaaa cagctgcaag 1500  
gccacaggcc aggtctgcca tgccctgtgc tcccccgagg gctgtctggg cccggagccc 1560  
agggactgcg tctcttgccg gaatgtcage cgaggcaggg aatgcgtgga caagtgc当地 1620  
cttctggagg gtgagccaa gggatgtgc gagaactctg agtgcataca gtgc当地 1680  
gagtgccctc ctcagccat gaacatcacc tgccacaggac ggggacccaga caactgtatc 1740  
cagtgccctc actacattga cggccccccac tgctcaaga cctgccccccg aggagtcatg 1800  
ggagaaaaaca acaccctgtt ctggaagttac gcagacgcgg gccatgtgtg ccacccgtgc 1860  
catccaaact gcacccatcg atgactgtggg ccaggcttta aaggctgtcc aacgaatggg 1920  
cctaagatcc cgtccatcg cactgggatg gtgggggccc teetcttgc gctgggtgt 1980  
gcccctggga tcggcctt catgc当地 2040  
aggctgtgc aggagaggga gtttggag gctcttacac ccagtggaga agctccaaac 2100  
caagctctt tgaggatctt gaaggaaact gaattcaaaa agatcaagt gctgggtcc 2160  
ggtgc当地 2220  
cccgctgatc tcaagaaatt aagagaagca acatctccga aacccaaacaa ggaatccctc 2280  
gtatggact acgtgatggc cagctggac aaccccccacg tttggccct gctggccatc 2340  
tgccctactt ccaccgtgc actcatcactg cagctcatgc cttcgccgt cttctggac 2400  
tatgtccggg aacacaaaaga caatattggc tcccagtaacc tgetcaactg gtgtgtgcag 2460  
atcgcaaagg gcatgaaacta cttggaggac cgtcgcttgg tgcaccggcga cttggcagcc 2520  
aggaacgtac tggtaaaaac accggccat gtcaagatca cagattttgg gctggccaaa 2580  
ctgctgggtt cggaaagagaa agaataaccat gcagaaggag gcaaagtgc tatcaagtgg 2640  
atggcattgg aatcaattt acacagaatc tataccccc accagtgtatgt ctggagctac 2700  
gggggtgaccc ttggggatgt gatgacccctt ggatccaagg catatgacgg aatccctgcc 2760  
agcgagatct cttccatctt ggagaaaggaa gaacgcctcc ctcagccacc cataatgtacc 2820  
atcgatgtt acatgatcat ggtcaagttc tggatgatag acggagatag tggccaaag 2880  
ttccgtgatg tgatcatcg atttccaaa atggcccgag acccccccccg ctacccgttc 2940  
attcaggggg atgaaagaat gcatattggca agtccctacag actccaaactt ctaccgtgc 3000  
ctgatggatg aagaagacat ggacgacgtg gtggatgcgg acggatcacct catccacag 3060  
cagggcttct tcagcagccc ctccacgtca cggactcccccc tccctgagetc tctgagtgca 3120  
accagcaaca attccacccgt ggcttgcatt gatagaaatg ggctgcaaaag ctgtcccatc 3180  
aaggaagaca gcttcttgc gogatacagc tcagacccca caggccctt gactgaggac 3240  
agcatagacg acacccttc cccagtgctt gataatcaa accagtccgt tcccaaaagg 3300  
cccgctgct ctgtcgagaa teetgtctat cacaatcagc ctctgaaacc cgcggccacc 3360  
agagacccac actaccaggaa ccccccacage actgc当地 3420  
actgtccacg ccacccgtt caacagcaca tggcagccacc 3480  
ggcagccacc aaatttagctt ggacaaccct gactaccaggc aggacttctt tcccaaggaa 3540  
gccaagccaa atggcatctt taagggtctt acagctgaaaa atgcagaata cctaagggtc 3600  
gegcccacaaa gcagtgaaatt tattggagca tga 3633

<210> 48  
<211> 3633  
<212> ДНК  
<213> *Homo sapiens*

```

<400> 48
atgcgacccct ccgggacggc cgggggcagcg ctcctggcgc tgctggctgc gctctgccccg 60
gcgaggtcggg ctctggagga aaagaaaagtt tgccaaggca cgagtaacaa gctcacgcag 120
ttgggcacct ttgaagatca ttttctcagc ctccagaggta tgttcaataa ctgtgagggtg 180
gtccttggga atttgaaaat tacccatgtg cagaggaaatt atgatcttc ctctttaaag 240
accatccagg aggtgtcgg ttagtgcctc attggccctca acacagtgg a c g a a t t c o t 300
ttggaaaaacc tcgcagatcat cagaggaaat atgtactactaa a a a a t t c t a t g c a 360
gtcttatcta actatgtc aaaaaccggactgaaagg agctgcctat g a g a a a t t t a 420
caggaaatcc tgcattggcgc cgtggggatc agcaacaacc ctgcctgtg caacgtggag 480
agcatccagt ggccggacat agtcagcagt gactttctca gcaacatgtc gatggacttc 540

```

cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
ggtcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	acaaaaatca	tctgtgccc	gcagtgtcc	660
ggcgcgtgcc	gtggcaagtc	ccccagtgc	tgtgtccaca	accagtgtgc	tgcaaggctgc	720
acaggecccc	gggagagcga	ctgcctgtc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
aaggacacct	gccccccact	catgtctac	aaccccacca	cgtaccagat	ggatgtAAC	840
ccogagggca	aatacagctt	tgggtccacc	tgctgtgaaga	agtgtccccc	taattatgtg	900
gtgacagatc	acggctcg	cgtccgagcc	tgtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggcctgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
ggtattgtg	aatttaaaga	ctcaacttcc	ataaaatgtct	cgaaatattaa	acacttcaaa	1080
aactgcaccc	ccatcagtgg	cgatctccac	atccctccgg	tggcatttag	gggtgactcc	1140
ttcacacata	ctccctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
atcacaggg	ttttgtgtat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggaccc	ccatgcctt	1260
gagaacctag	aaatcatacg	cgccaggacc	aagcaacatg	gtcagtttc	tcttgcagtc	1320
gtcgcctga	acataaacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
gtgataattt	cagggaaacaa	aaatttgc	tatgcaaata	caataaaactg	gaaaaaactg	1440
tttgggaccc	ccggcagaaa	aaccaaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
gccacaggcc	aggctcgcca	tgccttgtc	tccccgagg	gctgctgggg	cccgagccc	1560
aggactgccc	tctcttgccg	gaatgtcage	cgaggcagg	aatgcgttgc	caagtgcag	1620
tttcgggg	gtgagccaa	ggagttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgcacccca	1680
gagtgccctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgcacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1800
ggagaaaaaca	acaccctgg	ctggaaagtac	gcagacccgc	gccatgtgt	ccacctgtgc	1860
catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggtcttgc	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
octaagatcc	cgccatcg	cactggatg	gtggggggccc	tcctcttgc	gctgggtgt	1980
gccctgggaa	tccggcttct	catgcaagg	cgccacatcg	tccggaagcg	cacgctgcgg	2040
aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtgagaa	agctcccaac	2100
caagctctt	tgaggatctt	gaaggaaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160
ggtgcgttgc	gcacgggtta	taaggactc	tggatcccag	aagggtgagaa	agttaaaatt	2220
cccgctgcta	tcaaggaaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatccctc	2280
gatgaaggct	acgtgtatggc	cagcgtggac	aaaaacccacg	tgtgcccct	gctgggcac	2340
tgcctcacot	ccaccgtgca	actcatcacc	cagctcatgc	ccttcggctg	cctctggac	2400
tatgtccggg	aacacaaaaga	caatattggc	tcccaagtacc	tgcctcaactg	gtgtgtgcag	2460
atcgcaaaagg	gcatgaactc	cttggaggac	cgctcgcttgc	tgcaccgcga	cttggcagcc	2520
aggaacgtac	tgggtggaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttgg	gctggccaaa	2580
ctgcgtgggt	cggaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaaagtgc	tatcaagtgg	2640
atggcattgg	aatcaattttt	acacagaatc	tataccccc	agagtgtatgc	ctggagctac	2700
ggggtagcc	tttggggatgt	gatgacctt	ggatccaagg	catatgacgg	aatccctgcc	2760
agcggatct	cctccatctt	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
atcgatgtct	acatgatcat	ggccaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tcgccccaaag	2880
tccctgtgat	tgtatcatcga	attctccaaa	atggcccgag	accccccagcg	ctacccgtc	2940
attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgc	agtcctacag	actccaaactt	ctaccgtcc	3000
ctgtatggat	aaaaagacat	ggacgcacgt	gtggatgcgg	acgagtaact	catcccacag	3060
cagggtttct	ttagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcctgagetc	tctgagtgca	3120
accagcaaca	atccaccgt	ggcttgcatt	gataaaaaatg	ggctgc	aaag ctgtcccatc	3180
aaggaagaca	gottcttgca	gcfatacagc	tcagacccca	caggcgcctt	gactgaggac	3240
agcatagacg	acacccctcc	cccagtgc	gaatacataa	accagtccgt	tccaaaaagg	3300
cccgcgtgc	ctgtgcagaa	tcctgttat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgccgcac	3360
agagacccac	actaccagg	ccccacage	actgcgtgg	gcaaccccg	gtatctcaac	3420
actgtccago	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgccccactg	ggcccgagaaa	3480
ggcagccacc	aaatttagctt	ggacaaccc	gactaccaggc	aggacttcc	tcccaaggaa	3540
gccaagccaa	atggcatctt	taagggtcc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
gcccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 49  
 <211> 3633  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 49

atgcgaccct	ccggggacggc	cggggcagcg	ctccctggcgc	tgctggctgc	gctctgccc	60
gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaaagt	tgc当地	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
ttgggcactt	ttgaagatca	tttctcagc	ctccagagga	tgtcaataa	ctgtgaggtg	180
gtccttggga	atttggaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgtcttc	cttcttaaag	240
accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	atgcctcta	acacagtgga	gcgaattct	300
ttggaaaacc	tgc当地	cagaggaat	atgtactacg	aaaattccta	tgc当地	360
gtcttatcta	actatgtgc	aaataaaacc	ggactgaagg	agctccccat	gagaattta	420
caggaaatcc	tgc当地	cgtgc当地	agcaacaacc	ctgc当地	caacgtggag	480
agcatccagt	ggc当地	agtc当地	gacttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
cagaaccacc	tgggc当地	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
gttgc当地	aggagaactg	ccagaaaactc	tctgtgccc	gcagtgctcc	660	
gggc当地	gtggcaactg	ccccactgac	tgtgccc当地	accaggctgc	tgc当地	720
acaggcccc	gggagagcga	ctgc当地	tgc当地	ccggagacga	agccacgtgc	780
aaggacacct	gccccccact	catgc当地	aaccaccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
cccgaggcga	aatacagctt	ttgtgccc当地	tgc当地	agtgcccc	taattatgtg	900
gtgacagatc	acggctcg	cgtccgagcc	tgtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgc当地	gggc当地	gcaaagtgtg	taacgaaata	1020
gttattgggt	aattttaaaga	ctcactetcc	ataaaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
aactgcaccc	ccatcagtg	cgatctccac	atccctggcgg	tggcatttag	gggtgactcc	1140
ttcacacata	ctcctctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgtaaaac	cgtaaaggaa	1200
atcacagggt	ttttgctgt	tcaggcttgg	c当地	ggacggactc	ccatgcctt	1260
gagaacatcg	aaatcatacg	cggc当地	aagcaacatg	gtc当地	tctgc当地	1320
gtc当地	acataacatc	cttggatta	c当地	aggagataag	tatggagat	1380
gtgataattt	caggaaacaa	aaatttgc当地	tatgcaata	caataaaactg	aaaaaaactg	1440
tttgggaccc	cgggtcagaa	aaccaaaatt	ataagcaaca	gagggtaaaa	cagctgcaag	1500
gccacaggcc	aggctctgca	tgc当地	tccccc当地	gctgctgggg	cccgagccc	1560
aggactg	tctcttgccg	aatgtc当地	cgaggeaggg	aatgc当地	caagtgcaag	1620
cttctggagg	gtgagccaag	ggagttgt	gagaactctg	agtgc当地	gtccaccca	1680
gagtgc当地	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
cagtgc当地	actacattga	cggcccccac	tgc当地	c当地	aggagtcatg	1800
ggagaaaaaca	acacccctgt	ctggaagta	gc当地	gccatgtgt	ccacctgtgc	1860
catccaaact	gcacccatcg	atgc当地	cgaggeaggg	aaaggctgt	ccacatgtgg	1920
c当地	cgccatcg	c当地	ccaggcttgc当地	aaaggctgt	ccacatgtgg	1980
gccctgggg	tcggc当地	catgc当地	cgccatcg	tccgg当地	cacgc当地	2040
aggotgc当地	aggagaggg	gcttgc当地	c当地	ccagtg当地	agctccaaac	2100
caagctctt	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gtgggctcc	2160
ggtgc当地	gcacccgt	taaggactc	tggatccc当地	aaaggctg	aaaaatt	2220
cccgctgata	tcaaggaaatt	aagagaagca	acatctccg	aagccaaacaa	ggaaatcctc	2280
gatgaagcc	acgtgatgc	c当地	aaaccccaacg	tgtgc当地	gtc当地	2340
tgc当地	ccaccgtgca	actcatcacc	c当地	c当地	c当地	2400
tatgtccggg	aacacaaaga	caatattgg	tccaggatc	tgctcaactg	gtgtgtcag	2460
atcgcaaaagg	gcatgaatc	cttggaggac	c当地	tgccaggc	c当地	2520
aggaacatcg	ttgtggaaaac	accgc当地	gtcaagatc	c当地	ttgtggccaaa	2580
ctgtgggt	c当地	agaataccat	gc当地	gcaaaatgt	tatcaagtg	2640
atggcattgg	aatcaattt	acacagaatc	tataaccacc	agagtatgt	ctggagctac	2700
gggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccctt	ggatccaago	catatgacgg	aatccctgcc	2760
agcgagatct	c当地	ggagaaaagg	gaacgc当地	ctc当地	catatgtacc	2820
atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaactg	tggatgatag	acgc当地	tc当地	2880
ttccgtgag	tgatcatcg	attctccaaa	atggccc当地	acccccc当地	ctacctgtc	2940
attcaggggg	atgaaagaat	gc当地	acttccact	actccactt	ctaccgtg	3000
ctgatggat	aagaagacat	ggacgc当地	gtggatgccc	acgacttac	catccacag	3060
caggccttct	tcagc当地	ctccacgt	c当地	tccgt	ctctgagctc	3120
accagcaaca	attccaccgt	ggcttgc当地	gatgaaatg	ggctg	caag	3180
aagaagaca	gcttcttgc	gc当地	tcagacccca	caggc当地	ctgtccc当地	3240
agcatagacg	acaccctct	ccc当地	gaatacataa	accagtc当地	tccaaaagg	3300

cccgctggct ctgtgcagaa tcctgtctat cacaatcagc ctctgaaccc cgcccccagc	3360
agagaccac actaccagga cccccacagc actgcagtgg gcaaccccgaa gtatctcaac	3420
actgtccagc ccacctgtgt caacacgaca ttgcacagcc ctgcccactg ggcccagaaa	3480
ggcagccacc aaattagccct ggacaaccct gactaccagc aggacttctt tcccaaggaa	3540
gccaagccaa atggcatctt taagggtcc acagctgaaa atgcagaata cctaagggtc	3600
gogccacaaa gcagtgaatt tattggagca tga	3633

<210> 50  
<211> 3210  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 50	
atgcctccaa gaccatcatc aggtgaactg tggggcatcc acttgatgcc cccaagaatc	60
ctagtagaat gtttactacc aaatggaatg atagtgactt tagaatgcct cctgtgaggct	120
acattaataa ccataaaagca tgaactattt aaagaagcaa gaaaatacc cctccatcaa	180
cttcttcaag atgaatctt tacattttc gtaagtgtta cccaagaagc agaaaggaa	240
gaatttttg atgaaaaacaaag acgactttgt gacccctggc ttttcaacc ctttttaaaa	300
gtaattgaac ctagggcaaa cctgtgaaa aagatccca atcgagaaat tggtttgtct	360
atcgccatgc ctagtgtga atttgatatg gttaaagatc cagaagatca ggacttccga	420
agaaatattc tgaacgttt taaagaagct gtggatctt gggacctcaa ttccacctat	480
atgagagcaa tttatgtctt tccatccaaat gtaaatctt caccagaatt gccaaggcac	540
atatataata aattagataa agggcaaaata atagtggta tctggtaat agtttctcca	600
aataatgaca agcagaagta tactctgaaa atcaaccatg actgtgtacc agaacaagta	660
atgtctgaag caatcaggaa aaaaactcga agtatgttc tatccctctga acaactaaaa	720
ctctgtgttt tagaatatca gggcaagttt atttttaaaag tttgtggatg tgatgaatac	780
tccatgaaaa aatatccctt gagtcagttt aagtatataa gaagctgtat aatgtttggg	840
agatgcccattt gatggctaaa gaaaggctttt attcctcaact gccaatggac	900
tgttttcaaa tgccatctt ttccagacgc atttccacag otacaccata tatgaatgg	960
gaaacatcta caaaatccct ttgggttata aatagtgcac tcaaaaaa aattttttgt	1020
gcaacacctcg tgaatgtaaa tattcgagac attgataaga tctatgttc aacaggatc	1080
taccatggag gagaaccctt atgtgacaat gtgaacactc aaagagtacc ttgttccat	1140
cccaagggtgaa atgaatggct gaattatgat atatacatcc ctgtatctcc tctgtgtgt	1200
cgactttggcc ttccatctt ctctgtttt gggcaaaagg gtgtctaaaga ggaacactgt	1260
ccattggcat gggaaatataa aacttgcattt gattacacag acactctgtt atctggaaaa	1320
atggctttga atctttggcc agtacactcat ggacttagat atttgtgtttt ccctattgg	1380
gttactggat caaatccaaat taaaggaaact ccatgtttttagtggatggat tgactgg	1440
agcagtgtgg taaagtccccc agatatgtca gtgatttggatg agcatccaa ttgggtgt	1500
tcccgagaag caggattttt ctatccccc gcaggactgt gtaacagact agctagagac	1560
aatgaattaa gggaaatgtca caaaggaaacag ctcaaaagcaa tttctacacg agatcttc	1620
tctgaatca ctgcgcagga gaaagatttt ctatggacca caggtaaaca ctattgtta	1680
actatccccaa aaattctacc caaattgtttt ctgtctgtt aatggaaatc tagagatgaa	1740
gtagcccaaa tgattgtttt ggtttttttt tggccctccaa tcaaaacctgtca acaggctat	1800
gaacttctgg actgtatataa cccagatccctt atgggtcgat gttttgtgt tccgtgtct	1860
gaaaaatattt taacatgtca caaacttttctt cttttttttt ttcagctgtt acaggctca	1920
aatatgtttaa aatattgtttaa taacttgcattt gttttttttt tactttttttt gttttttttt	1980
aatcaaaggaa ttggccatcc ttctttttttt cttttttttt ctgagatgtca caataaaaaa	2040
gttagccaga gttttttttt gttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt gttttttttt	2100
aaggcacctgtca ataggcaatgtt cttttttttt gttttttttt tttttttttt tttttttttt	2160
aaacaggaga agaaggatgtca aacacaaaaaa gtacatgtca agttttttttt tgagcaatgt	2220
aggcgaccatgatccatgtca tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	2280
caacttaggaa acctcaggatgtca tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	2340
tgtttgtttttt gttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	2400
atctttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	2460
atggaaaaataa tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	2520
tcaatcggttactgtgtttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	2580

attcagtgc	aaggccggtt	gaaagggtgc	ctgcagttca	acagcccacac	actacatcg	2640
tggctcaaag	acaagaacaa	aggagaaata	tatgtatgc	ccattgac	cttacacgt	2700
tcatgtctg	gatactgtgt	agctacatc	ttttggaa	ttggagatcg	tcacaatagt	2760
aacatcatgg	tgaaagacga	tggacagctg	tttcatatag	attttggaca	cttttggat	2820
cacaagaaga	aaaatgg	ttataaacga	gaacgtgtc	cattgttt	gacacaggat	2880
ttcttaatag	tgatttagtaa	aggagccaa	gaatgcacaa	agacaagaga	atttgagagg	2940
tttcaggaga	tgtgttacaa	ggcttatcta	gctattcgac	agcatgc	tctctcata	3000
aatctttct	caatgtgt	tggctctgga	atgccagaac	tacaatctt	tgatgacatt	3060
gcatacattc	gaaagaccct	agccttagat	aaaactgagc	aagggttt	ggagtattc	3120
atgaaacaaa	tgaatgtatgc	acatcatgg	ggctggacaa	aaaaatgga	ttggatctc	3180
cacacaatta	aacagcatgc	attgaactga				3210

<210> 51  
<211> 2301

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 51						
atggccgc	tgagcggtgg	cggtgtggc	ggcgccgggc	cggccaggc	tctgttcaac	60
ggggacatgg	agcccggggc	cgccggccgc	gccggccgc	cggcccttc	ggctcgccgc	120
cctgcccc	cggaggaggt	gtggaatatc	aaacaaatga	ttaagttgac	acaggaacat	180
atagaggccc	tattggacaa	atttggtggg	gagcataatc	caccatcaat	atatctggag	240
gcctatgaag	aatacaccag	caagcttagat	gcactccaa	aaagagaaca	acagtattg	300
gaatctctgg	ggaacggaa	tgatttct	gtttcttagct	ctgcatcaat	ggataccgtt	360
acatcttctt	cctttcttagt	cttccatgt	ctacatccat	cttttcgt	ttttcaaaat	420
ccacacatg	tggcacggag	caacccaa	tcaaccacaa	aacctatgt	tagatcttc	480
ctgccccaca	aacagaggac	agtggtac	gcaagggtgt	gagttac	ccgagacagt	540
ctaaaagaaag	cactgtat	gagaggctca	atcccagat	gctgtgtgt	ttacagaatt	600
caggatggag	agaagaaacc	aattgttgg	gacactgata	tttctggct	tactggagaa	660
gaattgcatg	tggaaatgtt	ggagaatgtt	ccacttacaa	cacacaacct	tgtacaaaaa	720
acgttttca	ccttagatt	ttgtgactt	tgtcgaaagc	tgctttcca	gggttccgc	780
tgtccaaacat	gtggttataa	atttccac	cgttgttagt	cagaagtcc	actgtatgt	840
gttaattatg	accaacttga	tttgcgtt	gtctccaat	tctttgaaca	ccacccaata	900
ccacacggaa	aggcgtcc	agcagagact	gccttacat	ctggatcatc	cccttccgc	960
ccgcctcgg	actctattgg	gccccaaatt	ctcaccagtc	cgtcttc	aaaatccatt	1020
ccaaattccac	agcccttc	accagcagat	gaagatcatc	gaaatcaatt	tggcaacga	1080
gaccgatccc	catcagctt	caatgtatc	ataaacacaa	tagaacctgt	caatattgt	1140
gacttgat	gagaccaagg	atttgcgtt	gatggaggat	caaccacagg	tttgcgt	1200
accccccctg	cctcattacc	tggctacta	actaacgt	aagcattaca	gaaatctca	1260
ggacccctc	gagaaaggaa	gtcatttca	tctcagaag	acaggaatcg	aatgaaaaca	1320
cttggtagac	gggactc	tgatgattgg	gagattc	atggcagat	tacagtggg	1380
caaagaattt	gatctggatc	atttggaa	gtctacaagg	gaaatggca	ttgtatgt	1440
gcagtggaaa	tgttgaatgt	gacagcacat	acacctc	agtttaca	cttcaaaat	1500
gaatggtag	tactcaggaa	aacacgacat	gtaaatattc	tactttcat	ggcttattcc	1560
acaaaggccac	aactggctat	tgttacccag	tgttgatgg	gtccagct	gtatcaccat	1620
ctccatata	ttgagaccaa	atttggatgt	atcaaactt	tagatattc	acgacagact	1680
gcacacggca	ttgattactt	acacgca	tcaatcatc	acagagact	caagagtaat	1740
aatatattt	ttcatgaaga	cctcacagta	aaaatagg	attttggct	agctacagag	1800
aaatctcgat	ggagtgggtc	ccatcagtt	gaacagtt	ctggatccat	tttggatgt	1860
gcaccagaag	tcatcagaat	gcaagataaa	aatccat	gctttcagtc	agatgtat	1920
gcatttggaa	ttgttctgt	tgaattgt	actggac	taccttattc	aaacatcaac	1980
aacacggacc	agataattt	tatgtggg	cgaggat	tgtctccaga	tctcgt	2040
gtacggat	actgtccaa	agccatgt	agattaatgg	cagagtgc	aaaaagaaa	2100
agagatgaga	gaccactt	tcccaatt	ctgcctcta	ttgagct	ggcccgctca	2160
ttggccaaaaaa	ttcacccg	tgcata	ccctc	ttggc	tttccaaaca	2220
gaggatttta	gtctat	ttgtgctt	ccaaaaacac	ccatcc	aggggat	2280

ggtgcgtttc ctgtccactg a

2301

<210> 52  
<211> 186  
<212> ДНК  
<213> *Homo sapiens*

<400> 52  
gaaggctacg tcatggccag cgtggacaac cccccacgtgt gcccgcctgct gggcatctgc  
ctcacctcca ccgtgcaact catcacgcag ctcatgcacct tgggtgtgcct cctggactat  
gtccggaaac acaaagacaa tattggctcc cagttacgttgc tcaactggtg tgtgcagatc  
gcaaaag

<210> 53  
<211> 3207  
<212> ДНК  
<213> *Homo sapiens*

caggagaaga aggatgaaac acaaaaaggta cagatgaagt	ttttagttga gcaaatgagg	2220
cgaccagatt tcatggatgc tctacaggc ttctgtctc	ctctaaaccc tgetcatcaa	2280
cttaggaaacc tcaggcttga agagtgtcga attatgtct	ctgaaaaaag gccactgtgg	2340
ttgaattggg agaaccaggc catcatgtca gagttactgt	ttcagaacaa tgagatcatc	2400
tttaaaaatg gggatgatt acggcaagat atgctaacac	ttcaaattat tcgtattatg	2460
gaaaatatct ggc当地atca aggtcttgc cttcgaatgt	tacottatgg ttgtctgtca	2520
atcgggtact gtgtggact tattgaggt gtgc当地attt	ctcacactat tatgcaaatt	2580
cagtgc当地ag ggccc当地tggaa aggtgc当地tgc当地	gccacacact acatcagtg	2640
ctcaagaca agaacaagg agaaaatataat gatgc当地gca	ttgacctgt tacacgtca	2700
tgtctggat actgtgttagc taccttcatt tttggaaattt	gagatcgta caatagtaac	2760
atcatggtga aagacgatgg acagcttgc catatgattt	ttggacactt tttggatcac	2820
aagaagaaaa aatttgggtt taaacgagaa cgtgtccat	ttgttttgc acaggattt	2880
ttaatagtga tttagttaaagg agccccagaa tgcc当地aa	caagagaatt tgagagg	2940
caggagatgt ttacaaggc ttatctatc attc当地acgc	atgccaatct ttccataat	3000
ctttctcaa tgatgttgc ctctggatgc ccagaactac	aatcttttga tgacattgca	3060
tacattcgaa agacccttagc tttagataaa actgagcaag	aggcttggta gtatttcatg	3120
aaacaaatga atgatgc当地ca tcatgtggc tggacaacaa	aatggattt gatcttccac	3180
acaattaaac agcatgc当地ttaaact gaactga		3207

<210> 54  
<211> 3207  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 54		
atgc当地tccaa gaccatcatc aggtgaactg tggggcatcc	actttagtgc cccaaagaaatc	60
cttagtagat ttacttacc aaatggatg atagtactt	tagaatgcct ccgtgaggct	120
acattaataa ccataaaggca tgaacttattt aaagaaggaa	gaaaataccccc cctccatcaa	180
cttcttcaag atgaatcttc ttacatttc gtaatgttta	cccaagaaggc agaaaaggaa	240
gaattttttt atgaaacaaag acgacttgc gaccccttgc	tttttcaacc ctttttaaaa	300
gtaatgttgaac cagtagggca ccgtgaaagaa aagatcctca	atcgagaaat tgggttttgc	360
atcgccatgc cagttgttgc atttgatatg gtaaaagatc	cagaagttaca ggacttccga	420
agaaatattt tgaacgtttt taaagaaggct gttggatctt	gggaccttca ttccacccat	480
agtagagcaat tttatgttca ttccatccaaat gtagaatctt	caccagaatt gccaaggcac	540
atataataa aatttagataa agggcaataa atagtggtga	tctggtaat agtttctcca	600
aataatgaca agcagaagta tactcttgc aaatcaccatg	actgtgttacc agaacaagta	660
attgtcttgc caatcaggaa aaaaactctga agtatgttgc	tatcccttgc acaactaaaa	720
ctctgtgttt tagaatatca gggcaagtat attttttttt	tgtgtggatg tgatgaatac	780
ttcccttagaaaa aatatccttgc ggttgcattt aagtatataa	gaagctgtat aatgttttgg	840
aggatgccc atttgatgtt gatggctaa gaaaggcttct	attctcaact gccaatggac	900
tggttttacaa tgccatcttgc ttccagacgc atttccacag	ctacaccata tatgaatgg	960
gaaacatcta caaaatccct ttgggttata aatagtgc当地	tcagaataaa aattttttgt	1020
gcaaccttacg tgaatgtaaa tatttgc当地tgc atttgataaga	tctatgttgc aacaggttac	1080
taccatggag gagaaccctt atgtgacaat gtgaacactc	aaagagtacc ttgttccat	1140
cccagggttgc atgaatggctt gattatgtat atataccatc	ctgtatcttcc tctgtgttgc	1200
cgacttttgc ttccatcttgc ttctgtttaa gggccaaagg	gtgctaaaga ggaacactgt	1260
ccatgttgc当地tgc gggggaaatataaacttgc当地tgc	gattacacag acactctgt atctggaaaa	1320
atggcttgc atctttggcc agtacccatc ggactagaag	atttgcttgc cccttatttgc	1380
gttacttggat ccaatccaaa taaagaaaact ccatgttgc	agttggatg ttactgttgc	1440
agcagtgtgg taaagttccc agatatgtca gtgatttgc当地	agcatgc当地aa ttggctgttgc	1500
tccc当地gaaag caggatcttgc ttatccacg gcaggacttgc	gtaacagact agcttagagac	1560
aatgaattaa gggaaaatgtt caaaaggaaatccttccatc	tttcttccatc agatcccttc	1620
tctgaaatca ctgagc当地ggaa gaaaggattt ctatggatc	acagacacta ttgtgttact	1680
atccccggaaa ttcttccatc atttgatgttgc ttctgtttaat	ggaattcttag agatgaagta	1740
gccc当地gatgtt atttgatgttgc aaaagatttgc octccatc	aacctgaaaca ggctatggaa	1800
cttctggact gtaatttccatc agatccatc gttcgagggtt	ttgtgttgc gtc当地tggaa	1860

aaatatttaa cagatgacaa acttttcag tatttaattc agctagtaca ggtcctaaaa  
 tatgaacaat atttggataa cttgcttgc agattttac tgaagaagaat attgactaat  
 caaaggattt ggcactttt cttttggcat taaaatctg agatgcacaa taaaacagtt  
 agccagaggt ttggcctgtt tttggagtcc tattgtcgtg catgtggat gtatttgaag  
 cacctgaata ggcaagtoga ggcaatggaa aagctcatta acttaactga catttc当地  
 caggagaaga aggatgaaac acaaaggta cagatgaagt ttttagtga gcaaatgagg  
 cgaccagatt tcatggatgc tctacaggcc tttctgtctc ctctaaaccc tgctcatcaa  
 ctaggaaacc tcaggcttga agagtgtcga attatgtctc ctgaaaaag gccactgtgg  
 ttgaattggg agaaccaggaa catcatgtca gagttactgt ttcaaaaaaa tgagatcatc  
 tttaaaaatg gggatgattt acggcaagat atgctaacac ttcaatttat tcttattatg  
 gaaaatatctt ggcaaaaatca aggtcttgat ctgcataatgt taccttatgg ttgtctgtca  
 atcggtgact gtgtggact tatttggatgt gtgcggaaattt ctccacactat tatgcaatt  
 cagtgcaag ggccgttggaa aggtgcactg cagttcaaca gcccacacat acatcagtgg  
 ctcaaaagaca agaacaaggaa agaaatataat gatgcagcca ttgacctgtt tacacgttca  
 tttgtggat actgtgttgc taccttcatt tttggatgtt gagatgtca caatagtaac  
 atcatggatgc aagacgttgc acagctttt catatagatt ttggacactt ttggatcac  
 aagaagaaaa aatttggatgc taaacagagaa cttgtgtccat ttgttttgc acaggattt  
 ttaatagtga ttagttaagg agcccaagaa tgcacaaaaga caagagaattt tgagaggattt  
 caggagatgt gttacaaggc ttatcttagct attcgacagc atgcaatctt ctccatataat  
 ctttctcaa ttagtcttgg ctctgaaatcc cccaaactac aatcttttgc tgacatttgc  
 tacattcgaa agacccttgc cttagataaa actgagcaag aggctttggatgttcatg  
 aaacaaatga atgatgcact tcatgtggc tggacaacaa aaatggattt gatctccac  
 acaattaaac agcatgcattt gaactgt  
 1920  
 1980  
 2040  
 2100  
 2160  
 2220  
 2280  
 2340  
 2400  
 2460  
 2520  
 2580  
 2640  
 2700  
 2760  
 2820  
 2880  
 2940  
 3000  
 3060  
 3120  
 3180  
 3207

<210> 55  
 <211> 3633  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 55  
 atgcgaccct ccgggacggc cggggcagcg ctccctggcgc tgctggctgc gctctgcccc  
 gcgagtcggg ctctggagga aaagaaatgt tgccaaaggca cgagtaacaa gctcacgcag  
 ttggcactt ttgaagatca ttttctcagc ctccagagga ttttcaataa ctgtgaggtg  
 gtccttggga atttggaaat tacctatgtt cagaggaattt atgatcttc ttctttaaag  
 accatccagg aggtggctgg ttatgtcctc attgcccata acacagtgg gcaatttct  
 ttgaaaacc ttgcagatcat cagaggaaat atgtactacg aaaatttctt tgccttagca  
 gtcttatcta actatgtgc aaataaaacc ggactgttgc agtgccttcat gagaatttta  
 cagaaatcc tgcattggc cgtgcgggttcc agcaacaacc ctgcctgtg caacgtggag  
 agcatccagt ggcgggacat agtcagcttca gcaacatgtc gatggactt  
 cagaaccacc tggcagctg cccaaatgtt gatccaatgtt gtccttgc gactgttgc  
 ggtgcaggag aggagaactg ccagaaactg accaaaatca tctgttgcacc gcaatgttgc  
 gggcgctgcc gtggcaatgc ccccaatgttgc tgccttgcacc accagtgttgc tgcaggctgc  
 acaggcccccc gggagagcga ctgccttgc tggccttgcacc accaaatgttgc  
 aaggacaccc tggccttgcacc catgtcttac aaccccaacca cgttccatgttgc  
 cccgaggca aatacagctt tggtgcacc tgcgttgc accaaatgttgc  
 gtgacagatc acggctctgtt cgtccatgttgc tggccttgcacc accaaatgttgc  
 gacggcgtcc gcaagtgttgc gaaatgttgc gggccttgcacc accaaatgttgc  
 ggtattgttgc aatttaaatgttgc ttcacttgcataatgttgc  
 aactgcacctt ccatgttgc accatgttgc tggcatttgc  
 ttccacacata ctcccttgcacc ggttccatgttgc  
 attcacagggt ttttgcatttgc ttcacttgc  
 gagaacatgttgc aatccatgttgc cggcggacc  
 gtcagcttgc acataacatc  
 gtgataattt cagggaaatgttgc ttcacttgc  
 tttgggaccc cccgttgc  
 gccacaggcc aggtcttgc  
 60  
 120  
 180  
 240  
 300  
 360  
 420  
 480  
 540  
 600  
 660  
 720  
 780  
 840  
 900  
 960  
 1020  
 1080  
 1140  
 1200  
 1260  
 1320  
 1380  
 1440  
 1500  
 1560

aggactgcg tctttgccg gaatgtcagc cgagggcaggg aatgcgtgga caagtgcac	1620
cttctggagg gtgagccaa ggagttgtg gagaactctg agtgcataca gtgcacccaa	1680
gagtgcctgc ctcaggccat gaacatcacc tgacaggac ggggaccaga caactgtatc	1740
cagtgtcccc actacattga cggcccccac tgctgtcaaga cctgccccgc aggagtcatg	1800
ggagaaaaca acacccttgtt ctggaagtac gcagacgcgc gccatgtgtg ccacctgtgc	1860
catccaaact gcacactacgg atgcactggg ccaggtttt aaggctgtcc aacgaatggg	1920
cetaagatcc cgccatcgcc cactggatg gtggggggcc tcttcttgct gctgggttg	1980
gcctctggga tggcctt catgcaagg cggcacatcg ttggaaagcg cacgtgcgg	2040
aggctgtgc aggagaggga gcttggag cctttacac ccagtggaga agctccaaac	2100
caagctctt tgaggatctt gaaggaaact gaattcaaaaa agatcaaagt gctgggtcc	2160
ggtcgttgc gcacgggtta taaggactc tgatcccag aaggtagaaa agttaaaatt	2220
cccgctgcta tcaaggaatt aagagaagca acatotccga aagccaacaa gggaaatcctc	2280
gatgaaggct acgtgtatggc cagcgtggac aaccccaacg tgcgtccct gctgggcattc	2340
tgcctcacct ccaccgtgca actcatcaccg cagctcatgc cttcggtcg ctcctggac	2400
tatgtccggg aacacaaaaga caatattggc tcccagtacc tgctcaactg gtgtgtcag	2460
atgccaaagg gcatgaacta cttggaggac cgtcgcttgg tgcaccgcga cctggcagcc	2520
aggaacgtac tggtaaaaac accgcagcat gtcagatca cagattttgg gctggccaaa	2580
ctgctgggtg cggaaagagaa agaataccat gcagaaggag gcaaaagtgc tatcaagtgg	2640
atggcattgg aatcaattt acacagaatc tataccacc agagtgtatgt ctggagctac	2700
gggggtgaccg tttgggaggat gatgacccctt ggatccaagg catatgcgg aatccctgccc	2760
agcgagatct ctccttcatcct ggagaaaggaa gaacgcctcc ctcagccacc catatgtacc	2820
atcgatgtct acatgtatcat ggtcaagtgc tgatgtatag acgcagatag tcgccccaaag	2880
tccctgtatg tgcatacgat attctccaaa atggcccgag accccccagcg ctacccgtc	2940
attcaggggg atgaaagaat gcatttgcga agtcctacag actccaaactt ctaccgtgcc	3000
ctgatggatg aagaagacat ggacgacgtg gtggatggcc acgagatccat catcccacag	3060
cagggttct tcagcagccc ctccacgtca cggactcccc tcctgagctc tctgagtgc	3120
accagcaaca attccacccgt ggcttgcatt gatagaaatg ggctgcggaa ctgtcccatc	3180
aaggaagaca gcttcttgcg gcgatacagc tcagacccca caggcgccct gactgaggac	3240
agcatagacg acacccctt cccagtgctt gaatacataa accagtcgt tcccaaaagg	3300
cccgctggct ctgtgcagaa tcctgttat cacaatcage ctctgaaccc cgcgccccagc	3360
agagacccac actaccagga ccccccacagc actgcagtg gcaaccccgaa gtatctcaac	3420
actgtccacg ccacctgtgtt caacagcaca ttgcacagcc ctgcccactg gcccagaaaa	3480
ggcagccacc aaatttagctt ggacaaccct gactaccagc aggacttctt tcccaaggaa	3540
gccaagccaa atggcatctt taagggtctt acagctgaaa atgcagaata cctaagggtc	3600
gcggccacaaa gcagtgaatt tattggagca tga	3633

<210> 56  
<211> 2484  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 56	
atgcgaccct cggggacggc cggggcagcg ctccctggcgc tgctggctgc gctctgccc	60
gcgagtcggg ctctggagga aaagaaagtt tgccaaaggca cgagtaacaa gtcacgcag	120
ttgggcactt ttgaagatca ttttctcagc ctccagagga tggtaataa ctgtgaggtg	180
gtccctggga atttggaaat tacatatgtt cagaggtttt atgatcttc cttcttaaag	240
accatccagg aggtggctgg ttatgtcttcc atggccctca acacagtgg gcaattcc	300
ttggaaaaacc tgcagatcat cagaggtttt atgtactacg aaaattctta tgccttagca	360
gtcttatctt actatgtatgc aaataaaacc ggactgaagg agctgcccattt gagaatttt	420
caggaaatcc tgcattggcgc cgtgcgggtt agcaacaacc ctgcctgtt caacgtggag	480
agcatccagg ggcggggacat agtcagcagt gacttctca gcaacatgtc gatggacttc	540
cagaaccacc tgggcagctg cccaaatgtt gatccaagct gtcccaatgg gagctgtgg	600
ggtgcaggag aggagaactg ccagaaactg accaaaaatca tctgtccca gcagtgtcc	660
gggcgcgtcc gtggcaagtc ccccaatgtac tgctgtccaca accagtgtgc tgcagggtgc	720
acagggccccc gggagagcga ctgcctggc tggccaaat tccgagacga agccacgtgc	780
aaggacaccc gccccccactt catgtctac aaccccaacca cgttccatggat ggtatgtaac	840

ccccggggca aatacagctt tgggccacc tgcgtgaaga agtgtcccg taattatgtg 900  
gtgacagata acggctcgta cgtccgagcc tggggggccg acagctatga gatggaggaa 960  
gacggcgccc gcaagtgtaa gaagtgcgaa gggcccttgcc gcaaagtgtg taacggaaa 1020  
ggtattggta aattaaaga ctcaactcc ataaatgcta cgaatattaa acacttc当地 1080  
aactgcacct ccatacgatgg cgatctccac atccctccgg tggcatttag ggggtgactcc 1140  
ttcacacata ctccctctct ggatccacag gaactggata ttctgaaaac cgtaaaggaa 1200  
atcacaggg ttttgcgtat tcaggcttg cctgaaaaca ggacggaccc ccatgcctt 1260  
gagaaccttag aaatcatacg cggcaggacc aagcaacatg gtcagtttc tcttgcagtc 1320  
gtcagctgaa acataacatc ctgggatta cgctccctca aggagataag tgatggagat 1380  
gtgataattt cagggaaacaa aaatttgc tatgcaaata caataaaactg gaaaaaactg 1440  
tttgggaccc cccgtcagaa aacccaaaatt ataagcaaca gaggtgaaaa cagctgcaag 1500  
gccacagggc aggtctgcca tgccttgcc tccccccgagg gctgctgggg cccggagccc 1560  
agggactgccc tctttggccg gaatgtcage cgaggcaggg aatgcgtgga caagtgc当地 1620  
cttctggagg gtgagccaaag ggagtttgcg gagaactctg agtgcataca gtgccacccca 1680  
gagtgcctgc ctcaggccat gaacatcacc tgccacaggac ggggaccaga caactgtatc 1740  
cagtgtggcc actacattga cggccccccac tgctgtcaaga cctgccccggc aggagtcatg 1800  
ggagaaaaaca acacccctggt ctggaaagtac gcagacgcgg gccatgtgtg ccacccgtgc 1860  
catccaaact gcacccctacgg atgcactggg ccaggttgc aaggctgtcc aacgaatggg 1920  
cctaagatcc cgtccatcgcc cactgggatg gtggggggccc tctcttgc getgggtgtg 1980  
gccccctggga tgccttgc catcgcaagg cgcacccatcg ttccggaaagcg cacgctgc当地 2040  
aggctgtgc aggagaggga gtttggag cctcttacac ccagtggaga agctcccaac 2100  
caagctctct tgaggatctt gaaggaaact gaattaaaa agatcaaagt gctgggtcc 2160  
ggtgcggtcg gcacccgtgtta taagggactc tggatcccg aaggtgagaa agttaaaatt 2220  
ccccgtcgcta tcaaggaatt aagagaagca acatctccga aagccaaacaa gggaaatctc 2280  
gtatggaaaggct acgtgtatggc cagcgtggac aaccccccacg tggccgcct gctgggc当地 2340  
tgcctcacct ccacccgtgtca actcatcacc cagctcatgc cttccggctg cctcttgc当地 2400  
tatgtccccc aacacaaaaga caatattggc tcccttgc tcccttgc tgcgtgtgc当地 2460  
atcgcaaaagg gcatgtacta ctatg 2484

<210> 57  
<211> 2301  
<212> ДНК  
<213> *Homo sapiens*

<400> 57  
 atggcggcgc tgagcggtgg cggtggtggc ggccgcggagc cgggcccaggc tctgttcaac 60  
 ggggacatgg agcccgaggc cggcgccggc gccggcgccg cggcccttttc ggctgcggac 120  
 cctgccatc cggaggaggt gtggaatatc aaacaatga ttaagttgac acaggaacat 180  
 atagaggccc tattggacaa atttggtggg gagcataatc caccatcaat atatctggag 240  
 gcctatgaag aatacaccag caagctagat gcactccaac aaagagaaca acagttatig 300  
 gaatctctgg ggaacggAAC tgatTTTCT gtttcttagt ctgcataat ggataccgtt 360  
 acatcttctt cctttcttag ctttcagtg ctacccatc ctctttcagt ttttcaaaaat 420  
 cccacagatg tggcacggag caaccccaag tcaccacaaa aacctatcgt tagacttcc 480  
 ctgccccaca aacagaggac agtggtagctt gcaagggtgt gagttacagt ccgagacagt 540  
 ctaaagaaag cactgtatgat gagaggctta atccccaggt gctgtgttgt ttacagaatt 600  
 caggatggag agaagaaacc aattggttgg gacactgata ttccctggct tactggagaa 660  
 gaattgtcc tggaaagtgtt ggagaatgtt ccactacaa cacacaactt tgtacgaaaa 720  
 acgttttcca ccttagcatt ttgtgactt tgctcaaaggc tgcttttcca gggtttccgc 780  
 tgtccaaacat gtggattaa atttcaccag cgtttagta cagaagtcc actgtatgt 840  
 gttaaattatg accaacttga ttgtgtttt gtctccaaatg tctttaaca ccacccaaata 900  
 ccacaggaag aggctgcctt agcagagaact gccctaaatc ctggatcate ccctccgca 960  
 cccgcctcgg actctattgg gccccaaattt ctcaccagtc cgtctccctt aaaaatccatt 1020  
 ccaattccac agcccttcgg accagcagat gaagatcatc gaaatcaatt tggcaacgaa 1080  
 gaccgatctt catcagctcc caatgtgcat ataaaacacaa tagaacctgt caatattgt 1140  
 gacttgatta gagaccaagg atttcgtggt gatggaggat caaccacagg tttgtctgt 1200  
 aaaaaaaaaatc cctcattacc tggctcaacta actaacgtga aaggcttaca gaaatctcca 1260

ggacctcagc	gagaaaaggaa	gtcatacttca	tcctcagaag	acaggaatcg	aatgaaaaca	1320
cttggtagac	gggactcag	tgtatgattgg	gagattcctg	atgggcagat	tacagtggga	1380
caaagaattg	gatctggat	attttgaaca	gtctacaagg	gaaagtggca	tggtgatgtg	1440
gcagtaaaaa	tgttgaatgt	gacagcacct	acacctcagc	agttacaagc	cttcaaaaat	1500
gaagttaggag	tactcaggaa	aacacgacat	gtaatatcc	tactttcat	gggttattcc	1560
acaaagccac	aactggctat	tgttacccag	tgttgtgagg	gctccagctt	gtatcaccat	1620
ctccatataca	tttagacccaa	atttgagatg	atcaaactta	tagatattgc	acgacagact	1680
gcacagggca	tggattactt	acacccaag	tcaatcatcc	acagagacct	caagagtaat	1740
aatatatttc	ttcatgaaga	cctcacagta	aaaataggtg	attttggct	agctacagt	1800
gaatctcgat	ggagtgggtc	ccatcagttt	gaacagttt	ctggatccat	tttgtggatg	1860
gcaccagaag	tcatcagaat	gcaagataaa	aatccatata	gctttcagtc	agatgtat	1920
gcatttggaa	tttgtctgt	tgaattgtat	actggacagt	taccttattc	aaacatcaac	1980
aacagggacc	agataatttt	tatggggaa	cgaggatacc	tgtctccaga	tctcagtaag	2040
gtacggagta	actgtccaaa	agccatgaag	agattaatgg	cagagtgc	caaaaagaaaa	2100
agagatgaga	gaccacttt	cccccaattt	ctcgctcta	ttgagctgt	ggcccgctca	2160
ttgccaaaaa	ttcacccgag	tgcatacgaa	ccctccttga	atcgggctgg	tttccaaaca	2220
gaggatttt	gtctatatgc	tttgtgttct	ccaaaaaacac	ccatccagge	aggggat	2280
ggtcgttcc	ctgtccactg	a				2301

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 3207

&lt;212&gt; ДНК

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 58

atgcctccaa	gaccatcatc	aggtgaactg	tggggcatcc	acttgatgcc	cccaagaatc	60
ctagtagaat	gtttactacc	aatgaaatg	atagtgactt	tagaatgc	ccgtgaggct	120
acattaataa	ccataaaagca	tgaactat	aaagaagcaa	gaaaataccc	cctccatcaa	180
cttcttcaag	atgaatcttc	ttacatttc	gtaagtgtt	cccaagaagc	agaaaggaa	240
gaatttttt	atgaaacaag	acgactttgt	gacccctcg	tttttcaacc	ctttttaaaa	300
gtaattgaac	cgttaggca	ccgtgaaagaa	aagatcc	atcgagaaat	ttgttttgct	360
atccggatgc	cagtgtgt	atttgatatg	gtttaaagatc	cagaagtaca	ggacttccga	420
agaaatattt	tgaacgttt	taaagaagct	gtggatctt	gggacctaa	ttcacctcat	480
agttagagcaa	tgtatgtct	tcctccaaat	gtaaatctt	caccagaat	gccaagcac	540
atataataa	aattagataa	aggcataata	atagtggta	tctggtaat	agtttctcca	600
aataatgaca	agcagaagta	tactctgaa	atcaaccatg	actgtgtacc	agaacaagta	660
attgtctgaa	caatcaggaa	aaaaactcga	agatgttgc	tatcctctt	acaactaaaa	720
ctctgtgttt	tagaatatca	ggcaagttat	attttaaaag	tgtgtggat	tgtatgat	780
ttccatagaaa	aatatctct	gagtcgttat	aagtataaa	gaagctgtat	aatgttggg	840
aggatgccc	atttgatgtt	gatggctaa	gaaagccctt	attctcaact	gccaaatggac	900
tgttttacaa	tgccatctt	ttccagacgc	atttccacag	ctacaccata	tatgaatgga	960
gaaacateta	caaaatccct	ttgggttata	aatagtgcac	tcagaataaa	aattttttgt	1020
gcaacctacg	tgaatgtaaa	tattcgagac	attgataaga	tctatgttgc	aacaggtatc	1080
taccatggag	gagaaccctt	atgtgacaat	gtgaacactc	aaagagtacc	ttgttccat	1140
cccaagggtg	atgaatggct	gaattatgtat	atatacatc	ctgatcttc	tcgtgtctgt	1200
cgactttggc	tttccatttt	ctctgtt	ggccgaaagg	gtgctaaaga	ggaacactgt	1260
ccatggcat	ggggaaataat	aaacttgg	gattacacag	acactctgt	atctggaaaa	1320
atggctttgt	atctttggcc	agtacccat	ggactagaag	atttgcgtt	cccttattgg	1380
gttactgtgg	caaataccaa	taaagaaact	ccatgttt	agttggagtt	tgactgggtc	1440
agcagtgtgg	taaagttttt	agatgttca	gtgattgaag	agcatgeca	ttgggtgt	1500
tcccgagaag	caggatttag	ctatcccc	gcaggactga	gtaacagat	agctagagac	1560
aatgaattaa	gggaaaatga	caaagaaacag	ctaaagcaa	tttctacac	agatcccttc	1620
tctgaaatca	ctgagcagga	gaaagattt	ctatggatc	acagacacta	ttgtgtact	1680
atccccgaaa	ttctacccaa	attgttctt	tctgtttaat	ggaattctgt	agatgaaat	1740
gcccagatgt	attgttgg	aaaagattgg	cctccaaatc	aacctgaaca	ggctatggaa	1800
tttctggact	gtaattaccc	agatccat	gttgcggat	ttgcgttgc	gtgcttggaa	1860

aaatatttaa	cagatgacaa	actttctcag	tatthaattc	agctagtaca	ggtcctaaaa	1920
tatgaacaat	atttggataa	cttgcgttg	agatttttac	tgaagaagc	attgactaat	1980
caaaggattg	ggcacttttt	cttttggcat	ttaaaatctg	agatgcacaa	taaaacagtt	2040
agccagaggt	ttggcctgtct	tttggagtcc	tattgtcg	catgtggat	gtatttgaag	2100
cacctgaata	ggcaagtctga	ggcaatggaa	aagctcatta	acttaactga	catttc当地	2160
caggagaaga	aggatgaaac	acaaaaggta	cagatgaagt	tttagtga	gcaaatgagg	2220
cgaccagatt	tcatggatgc	tctacaggc	tttctgtctc	ctctaaaccc	tgctcatcaa	2280
ctaggaaacc	tcaggcttga	agagtgtcg	attatgtct	ctgaaaaag	gccactgtgg	2340
ttgaatttggg	agaacccaga	catcatgtca	gagttactgt	ttcagaacaa	tgagatcatc	2400
tttaaaaatg	gggatgattt	acggcaagat	atgctaacac	ttcaaattat	tcgttattatg	2460
gaaaatatct	ggcaaaaatca	aggtcttgc	cttcgaatgt	taccttatgg	ttgtctgtca	2520
atcggtgact	gtgtggact	tattgaggtg	gtgc当地	ctcacactat	tatgcaaaatt	2580
cagtgc当地	gcggcttgc当地	aggtgc当地	cagttcaaca	gccacacact	acatcagtg	2640
ctcaaagaca	agaacaaagg	agaaatata	gatgcagcca	ttgacctgtt	tacacgttca	2700
tggtctggat	actgtgtgc	taccttcatt	ttgggaattt	gagatcg	caatagtaac	2760
atcatggta	aagacgatgg	acagctgttt	catatagatt	ttggacactt	tttgatcac	2820
aagaagaaaa	aatttggta	taaacagagaa	cgtgtccat	ttgtttgac	acaggattt	2880
ttaatagtga	tttagtaagg	agccccagaa	tgccacaaaga	caagagaat	tgagagg	2940
cagagatgt	gttacaaggc	ttatctagct	attcgacagc	atgcaatct	cttc当地	3000
cttttctcaa	tgatgttgg	ctctgaaatc	ccagaactac	aatctttga	tgacattgca	3060
tacattcgaa	agacccttagc	cttagataaa	actgagcaag	aggcttgg	gtatttcatg	3120
aaacaaatga	atgatgcaca	tcatgttgc	tgacaacaa	aatggattt	gatctccac	3180
acaattaaac	agcatgcatt	gaactgt				3207

<210> 59  
<211> 189  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 59						
gaaggctacg	tgatggccag	cgtggacaac	caccccccacg	tgtgc当地	gctgggc当地	60
tgccctcacct	ccaccgtgca	actcatcacy	cagctcatgc	cctteggctg	cctctggac	120
tatgtccggg	aacacaaaga	caatatttgc	tcccagtacc	tgctcaactg	gtgtgtgc当地	180
atcgcaaaag						189

<210> 60  
<211> 2301  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 60						
atggcggcgc	tgagcggtgg	cgggtggc	ggcgcgaggc	cgggccaggc	tctgttcaac	60
goggacatgg	agcccgaggc	ccgc当地	gc当地	ccgc当地	ggctgc当地	120
cctgc当地	cggaggaggt	gtggatatac	aaacaaatga	ttaagttgac	acaggaaat	180
atagaggccc	tattggacaa	atttgggg	gagcataatc	caccatcaat	atatctggag	240
gcctatgaag	aatacaccag	caagcttagat	gcactccaa	aaagagaaca	acagttattt	300
gaatctctgg	ggaacggaa	tgattttct	gtttctagct	ctgcatcaat	ggataaccgtt	360
acatcttctt	cctcttctag	ccttctag	ctaccttcat	ctcttctag	ttttcaaaat	420
cccacagatg	tggcacggag	caacccaa	tcacccaa	aacctatgt	tagatctt	480
ctgccccaaa	aacaggaggc	agtggatct	gcaagggtgt	gagttacagt	ccgagacagt	540
ctaaagaaag	cactgtat	gagaggctca	atcccagat	gtctgtctgt	ttacagaatt	600
cagatggag	agaagaaacc	aatgggtgg	gacactgtata	tttctgggt	tactggagaa	660
gaatttgcata	tggaagtgtt	ggagaatgtt	coacttacaa	cacacaactt	tgtacgaaaa	720
acgttttca	ccttagca	tttgtactt	tgctgaaagc	tgctttcca	gggttccgc	780
tgtaaacat	gtggatataa	atttcaccag	cggtgttagta	cagaagttcc	actgtatgt	840

gttaattatg accaacttga tttgctgtt gtctccaagt tctttgaaca ccacccaata	900
ccacaggaag aggccgtcctt agcagagact gccctaacat ctggatcatc ccctccgca	960
cccgcctcg actctattgg gccccaaatt ctcaccagtc cgtctccctt aaaatccatt	1020
ccaattccac agcccttccg accagcagat gaagatcatc gaaatcaatt tggcaacga	1080
gaccgatctt catagatcc caatgtcat ataaaaccaa tagaacatgt caatattgtat	1140
gacttgatta gagaccaagg atttctgtt gatggaggat caaccacagg tttgtotgt	1200
accccccctg octcattacc tggctacta actaacgtga aagccttaca gaaatctcca	1260
ggacctcage ggaaaggaaa gtcatcttca tcttcagaag acagaaatcg aatgaaaaca	1320
cttggtagac gggactcgag tgatgattgg gagattctg atggcagat tacagtggga	1380
caaagaattt gatctggatc atttggaaaca gtctacaagg gaaagtggca tggtgatgt	1440
gcagtgaaaa ttgtgaatgt gacagcacct acacccatc agttacaagc cttaaaaaat	1500
gaagtaggag tactcagggaa aacacgacat gtgaatatcc tactttcat gggctattcc	1560
acaagccac aactggctat tgtaacccag tgggtgtgagg gctccagtt gtatcaccat	1620
ctccatatca ttgagaccaa atttggatg atcaaactta tagatattgc acgacagact	1680
gcacaggcga tggattactt acacccaaag tcaatcatcc acagagaccc caagagtaat	1740
aatatatttc ttcatgaaga cctcacagta aaaataggtt attttggctt agtacatgt	1800
aaatctcgat ggagtgggtc ccatcgttt gaacagtgt ctggatccat tttgtggatg	1860
gcaccagaag tcatcagaat gcaagataaa aatccatatac gctttcagtc agatgtat	1920
gcatttggaa ttgttctgtt tgaattgtt actggacagt taccttattt aaacatcaac	1980
aacagggacc agataatttt tatgggtgggaa cgaggatacc tgcacttca tctcaagt	2040
gtacggagta actgtccaaa agccatgaag agattaatgg cagagtgcct caaaaagaaa	2100
agagatgaga gaccacttct tccccaaattt ctgcctctt ttgagctgtt ggcccgctca	2160
ttgcacaaaa ttcacccgca tgcacatcagaac ccctcccttga atcgggctgg tttccaaaca	2220
gaggattttt gtcttatatgc ttgtgtttt ccaaaaacac ccattccaggc aggggatat	2280
ggtcgtttc ctgtccactg a	2301

<210> 61  
<211> 3633  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 61	
atgcgaccct cggggacggc cggggcagcg ctctggcgc tgctggctgc gctctgccc	60
gcgagtcggg ctctggagga aaagaaagtt tgccaaggca cgagtaacaa gctcacgcag	120
ttggcactt ttgaagatca ttttctcgc ctccagagga ttttcaataa ctgtgagggt	180
gtccttggga atttggaaat tacctatgtt cagaggaatt atgatcttc cttcttaaag	240
accatccagg aggtggctgg ttatgtccctt attgccttca acacagtggc gcaattcc	300
ttggaaaaacc tgcagatcat cagaggaat atgtactacg aaaattccta tgccttagca	360
gtcttatctt actatgtatgc aaataaaacc ggactgaagg agctgccat gagaattta	420
cagggaaatcc tgcatggcgc cgtgcgggtt agcaacaacc ctgcctgtt caacgtggag	480
agcatccagt ggcgggacat agtcagcgtt gactttcttca gcaacatgtc gatggacttc	540
cagaaccacc tgggcagctg ccaaaagtgt gatccaaggt gtcccaatgg gagctgtgg	600
ggtgcaggag aggagaactg ccagaaactg accaaaatca tctgtgcctt gcagtgtcc	660
ggcgctgcc gtggcaagtc ccccagtgtt tgctgcacca accagtgttgc tgcaaggctgc	720
acaggcccccc gggagagcga ctgcctggc tgccgcaaat tccgagacga agccacgtgc	780
aaggacacccat gccccccact catgtcttac aaccccccacca cgttaccagat ggtatgttac	840
cccgaggcga aatacagctt tggtgcacc tgcgtgaaga agtgcctccat tattatgtt	900
gtgacagatc acggcgtgtt cgtccggatc tggggccggc acagctatgt gatggaggaa	960
gacggcgtcc gcaagtgtttaa gaagtggcaaa gggcccttgc gcaaaagtgttgc taacggataa	1020
ggtatttggtaa aattttaaaga ctcactctcc ataaaatgttca cgaatattaa acacttcaaa	1080
aactgcaccc ccatcgttg cgtatccatc atccgtccgg tggcatttag gggtgactcc	1140
ttcacacata ctccctctt gatccacag gaactggata ttctgaaaac cgtaaaggaa	1200
atcacagggt ttttgcgtt tcaggcttgg ctgtaaaaca ggacggaccc ccatgcctt	1260
gagaacctttag aatatacacc cggcaggacc aagcaacatg gtcagtttc tcttgcagtc	1320
gtcagcttgc acataacatc cttgggatca cgtcccttca aggagataag tgatggagat	1380
gtgataattt caggaaacaa aaattttgttca tgcacatca caataaaactg gaaaaaaactg	1440
tttgggaccc cccgttccaa aacccaaattt ataagcaaca gaggtgaaaaa cagctgcac	1500

gcccacaggcc aggtctgcga tgccttgcgc tcccccgagg gctgctgggg cccggagcc 1560  
agggactgcg tctttgcgg gaatgtcagg cgagggaggaa aatgcgtgga caagtgc 1620  
cttctggagg gtgagccaag ggagttgtg gagaactctg agtgcataca gtgccaccca 1680  
gagtgccctgc ctcaggccat gaacatcacc tgacaggac ggggaccaga caactgtatc 1740  
cagtgtgccc actacattga cggcccccac tgctcaaga cctgcccggc aggagtcatg 1800  
ggagaaaaca acaccctggt ctggaaagtac gcagacccg gccatgtglg ccacctgtgc 1860  
catccaaact gcacctacgg atgcactggg ccaggtctt aaggtgtcc aacgaatggg 1920  
cctaagatcc cgtccatcgc cactggatg gtggggccc tcctttgtc gctgggtgg 1980  
gcctctggga tcggcctt catgcgaagg cggcacatcg ttcttgcggc cactgtcggg 2040  
aggctgtgc aggagaggga gcttgtggag ccttttacac ccagtggaga agtccccaaac 2100  
caagctctc tgaggatctt gaaggaaact gaattaaaaa agatcaaagt gctgggtctcc 2160  
ggtgcgttc gcacccgtta taagggactc tggatcccg aaggtgagaa agttaaaatt 2220  
ccctgcgtca tcaaggaaat aagagaaggca acatctccga aagccaacaa gggaaatcc 2280  
gatgaaggct acgtgtatggc cagcgtggac aaccccccacg tggatcccg aaggtgagaa 2340  
tgccctcacct ccacccgtca actcatcacc cagctcatgc cttccggatc cttctggac 2400  
tatgtccggg aacacaaaaga caatattggc tcccagttc tgctcaactg gtgtgtgc 2460  
atgccaaagg gcataacta cttggaggac cgtcgcttgg tgccacccgca cttggcaggd 2520  
aggaacgtac tggtaaaaac accgcagcat gtcacatca cagattttgg gggggccaaa 2580  
ctgctgggt cgaaagagaa agaataccat gcagaaggag gcaaaagtgc tatcaagttgg 2640  
atggcattgg aatcaatttt acacagaatc tataccccc agagtgtatgt ctggagctac 2700  
gggggtgaccg tttggagtt gatgacctt ggtccaaagg catatgacgg aatccctgcc 2760  
agcgagatct cctccatcct ggagaaaggaa gaacgcctcc ctcagccacc catatgtacc 2820  
atcgatgtct acatgatcat gtcacatgtc tggatgtatgc acggagatag tgcccaaaag 2880  
ttccgtgagt tgatcatcga attctccaaa atggcccgag acccccccacg ctacccgttc 2940  
attcagggggg atgaaaagaat gcatttgccca agtccctacag actccaaactt ctaccgtgcc 3000  
ctgatggat aagaagacat gcacgcacgtg gtggatcccg acgagtaccc catcccacag 3060  
cagggttct tcagcagccc ctccacgtca cggactcccc tcctgagtc tctgagtgc 3120  
accagcaaca attccaccgt ggcttgcgt gatagaaatg ggctgc 3180  
aaggaagaca gcttcttgc gggatacagg tcagacccca caggccctt gactgaggac 3240  
agcatagacg acacccatccct cccagtgccct gaatactaa accagtccgt tccaaaagg 3300  
cccggctggct ctgtcagaa tcctgtctat cacaatcage ctgtcaacc cggcccccacg 3360  
agagaccac actaccaggaa ccccccacagg actgcagttt gcaaccccgaa gtatctcaac 3420  
actgtccacg ccacccgtgt caacagcaca ttgcacagcc ctggccactg gccccagaaa 3480  
ggcagccacc aaatttagcct ggacaaccct gactaccaggc aggacttctt tcccaaggaa 3540  
gccaagccaa atggcatctt taagggctcc acagctgaaa atgcagaata cctaagggtc 3600  
ccggccacaaa qcagtgaatt tattggagca tga 3633

<210> 62  
<211> 62  
<212> БЕЛОК  
<213> *Homo sapiens*

<400> 62

Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu  
1 5 10 15

Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met  
20 25 30

Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile  
35 40 45

Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys  
50 55 60

<210> 63  
<211> 186  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 63  
gaagcctacg tgatggccag cgtggacaac ccccacgtgt gcccgcctgtct gggcatctgc 60  
ctcacctcca ccgtgcaact catcacgcag ctcatgcct tcggctgcct cctggactat 120  
gtccggaaac acaaagacaa tattggctcc cagtacctgc tcaactggtg tgtgcagatc 180  
gcaaag 186

<210> 64  
<211> 186  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 64  
gaagcctacg tgatggccag cgtggacaac ccccacgtgt gcccgcctgtct gggcatctgc 60  
ctcacctcca ccgtgcaact catcatgcag ctcatgcct tcggctgcct cctggactat 120  
gtccggaaac acaaagacaa tattggctcc cagtacctgc tcaactggtg tgtgcagatc 180  
gcaaag 186

<210> 65  
<211> 62  
<212> БЕЛОК  
<213> Homo sapiens

<400> 65

Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu  
1 5 10 15

Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met  
20 25 30

Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile  
35 40 45

Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys  
50 55 60

<210> 66  
<211> 62  
<212> БЕЛОК  
<213> Homo sapiens

<400> 66

Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu  
1 5 10 15

Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Ile Met Gln Leu Met  
20 25 30

**013617**

Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile  
35 40 45

Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys  
50 55 60

<210> 67  
<211> 123  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 67  
cttggcgc ctcttacacc cagttggagaa gctcccaacc aagctctttt gaggatcttg 60  
aaggaaactg aattcaaaaa gatcaaagtg ctgggctccg gtgcgttcgg cacggtgtat 120  
aag 123

<210> 68  
<211> 123  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 68  
cttggcgc ctcttacacc cagttggagaa gctcccaacc acgctctttt gaggatcttg 60  
aaggaaactg aattcaaaaa gatcaaagtg ctgggctccg gtgcgttcgg cacggtgtat 120  
aag 123

<210> 69  
<211> 41  
<212> БЕЛОК  
<213> Homo sapiens

<400> 69

Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu  
1 5 10 15

Leu Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly  
20 25 30

Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys  
35 40

<210> 70  
<211> 41  
<212> БЕЛОК  
<213> Homo sapiens

<400> 70

Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn His Ala Leu  
1 5 10 15

Leu Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly  
 20 25 30

Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys  
 35 40

<210> 71  
 <211> 123  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 71  
 cttgtggagc ctcttacacc cagtggagaa gctcccaacc aagctcttt gaggatcttg 60  
 aaggaaaactg aattcaaaaa gatcaaagtg ctgggctccg gtgcgttcgg cacggtgtat 120  
 aag 123

<210> 72  
 <211> 123  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 72  
 cctgtggagc ctcttacacc cagtggagaa gctcccaacc aagctcttt gaggatcttg 60  
 aaggaaaactg aattcaaaaa gatcaaagtg ctgggctccg gtgcgttcgg cacggtgtat 120  
 aag 123

<210> 73  
 <211> 41  
 <212> БЕЛЮК  
 <213> Homo sapiens

<400> 73

Leu Val Glu Pro Leu Thr pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu  
 1 5 10 15

Leu Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly  
 20 25 30

Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys  
 35 40

<210> 74  
 <211> 41  
 <212> БЕЛЮК  
 <213> Homo sapiens

<400> 74

Pro Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu  
 1 5 10 15

Leu Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly  
 20 25 30

Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys  
 35                                   40

<210> 75  
 <211> 124  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 75  
 gtaacagact agcttagagac aatgaattaa gggaaaatga caaagaacag ctcaaagcaa         60  
 tttctacacg agatcctctc tctgaaatca ctgagcagga gaaagattt ctatggatc         120  
 acag   124

<210> 76  
 <211> 127  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 76  
 gtaacagact agcttagagac aatgaattaa gggaaaatga caaagaacag ctcaaagcaa         60  
 tttctacacg agatcctctc tctgaaatca ctgcgcagga gaaagattt ctatggacca         120  
 caggtaa   127

<210> 77  
 <211> 40  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Homo sapiens

<400> 77

Asn Arg Leu Ala Arg Asp Asn Glu Leu Arg Glu Asn Asp Lys Glu Gln  
 1                                   5   10                           15

Leu Lys Ala Ile Ser Thr Arg Asp Pro Leu Ser Glu Ile Thr Glu Gln  
 20                                   25   30

Glu Lys Asp Phe Leu Trp Ser His  
 35                                   40

<210> 78  
 <211> 41  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Homo sapiens

<400> 78

Asn Arg Leu Ala Arg Asp Asn Glu Leu Arg Glu Asn Asp Lys Glu Gln  
 1                                   5   10                           15

Leu Lys Ala Ile Ser Thr Arg Asp Pro Leu Ser Glu Ile Thr Ala Gln  
 20                                   25   30

Glu Lys Asp Phe Leu Trp Thr Thr Gly  
 35   40

<210> 79  
 <211> 271  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 79  
 gtttcaggag atgtgttaca aggcttatct agctattcga cagcatgcca atctttcat     60  
 aaatcttttc tcaatgatgc ttggctctgg aatgccagaa ctacaatctt ttgatgacat   120  
 tgcatacatt cgaaagaccc tagccttaga taaaactgag caagaggctt tggagtattt   180  
 catgaaacaa atgaatgatg cacatcatgg tggctggaca aaaaaatgg attggatctt   240  
 ccacacaatt aaacagcatg cattgaactg a                                       271

<210> 80  
 <211> 271  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 80  
 gtttcaggag atgtgttaca aggcttatct agctattcga cagcatgcca atctttcat     60  
 aaatcttttc tcaatgatgc ttggctctgg aatgccagaa ctacaatctt ttgatgacat   120  
 tgcatacatt cgaaagaccc tagccttaga taaaactgag caagaggctt tggagtattt   180  
 catgaaacaa atgaatgatg cacttcatgg tggctggaca aaaaaatgg attggatctt   240  
 ccacacaatt aaacagcatg cattgaactg a                                       271

<210> 81  
 <211> 89  
 <212> БЕЛОК  
 <213> Homo sapiens

<400> 81

Phe Gln Glu Met Cys Tyr Lys Ala Tyr Leu Ala Ile Arg Gln His Ala  
 1   5                                   10                           15

Asn Leu Phe Ile Asn Leu Phe Ser Met Met Leu Gly Ser Gly Met Pro  
 20   25                                   30

Glu Leu Gln Ser Phe Asp Asp Ile Ala Tyr Ile Arg Lys Thr Leu Ala  
 35   40                                   45

Leu Asp Lys Thr Glu Gln Glu Ala Leu Glu Tyr Phe Met Lys Gln Met  
 50   55                                   60

Asn Asp Ala His His Gly Gly Trp Thr Thr Lys Met Asp Trp Ile Phe  
 65   70                                   75                           80

His Thr Ile Lys Gln His Ala Leu Asn  
 85

<210> 82

<211> 89  
<212> БЕЛЮК  
<213> Homo sapiens

<400> 82

Phe Gln Glu Met Cys Tyr Lys Ala Tyr Leu Ala Ile Arg Gln His Ala  
1 5 10 15

Asn Leu Phe Ile Asn Leu Phe Ser Met Met Leu Gly Ser Gly Met Pro  
20 25 30

Glu Leu Gln Ser Phe Asp Asp Ile Ala Tyr Ile Arg Lys Thr Leu Ala  
35 40 45

Leu Asp Lys Thr Glu Gln Glu Ala Leu Glu Tyr Phe Met Lys Gln Met  
50 55 60

Asn Asp Ala Leu His Gly Gly Trp Thr Thr Lys Met Asp Trp Ile Phe  
65 70 75 80

His Thr Ile Lys Gln His Ala Leu Asn  
85

