

Область, к которой относится изобретение

Настоящая заявка относится к мутациям рецептора эпидермального фактора роста ("EGFr"), к полинуклеотидам, кодирующим 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, кодирующим 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, кодирующим 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, лишая 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 α (TGF α) (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 α 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 EGFr 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 EGFr 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., Intl. 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- α) связываются с EGFr и управляют клеточной пролиферацией и ростом опухоли. Во многих случаях повышенная экспрессия поверхностного EGFr сопровождается продуцированием опухолевыми клетками TGF α 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., Intl. 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- α и EGFr 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 EGFr, блокирующие связывание EGF и TGF- α с рецептором, ингибируют пролиферацию опухолевых клеток. Однако в то же время антитела против EGFr, по-видимому, не ингибируют независимый от EGF и TGF- α 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 α 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., Intl. J. Oncology 4: 277-296, 1994). Некоторые из этих антител, 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 мышинных 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, мышинные 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 мышиногго 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 5×10^{-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 мышцах показали, что панитумумаб также обладает *in vivo* активностью, не только предупреждая образование ксенотрансплантатов эпидермоидной 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 аденокарциномы, 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 включает 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')₂ антитела, моноклонального антитела, поликлонального антитела, антиидиотипического 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.

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

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

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ определения восприимчивости к лечению с помощью антитела против EGF α у субъекта, страдающего раковым заболеванием. В некоторых вариантах изобретения способ включает определение присутствия или отсутствия EGF α 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 EGF α полипептид у субъекта. В некоторых вариантах изобретения набор содержит зонд, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного EGF α полипептида, причём эта область содержит по меньшей мере одну EGF α 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. EGF α 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 EGF α , PI3K или B-Raf.

На фиг. 2 представлена таблица, на которой показан мутационный анализ образцов опухолей колоректальной аденокарциномы ("CRC") двадцати пациентов, на основании исследования, описанного в примере 1. EGF α 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 EGF α , PI3K или B-Raf.

На фиг. 3 представлена таблица, на которой показан мутационный анализ образцов опухолей NSCLC тридцати девяти пациентов, на основании исследования, описанного в примере 2. EGF α 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 EGF α или B-Raf.

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

На фиг. 5 показано выравнивание некоторых мутантных EGF α 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 EGF α 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 взаимозаменяемо 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 мышинных белков, (3) экспрессируется в клетке отличного вида, или (4) не встречается в природе.

Термины полипептид и белок используются в данном описании взаимозаменяемо 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 общепринятым 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 EGF α полипептиду показывает, что лейцин находится в положении аминокислоты 688 последовательности EGF α дикого типа и что лейцин заменён на пролин в мутантной EGF α последовательности.

Выражения "мутантный EGF α полипептид" и "мутантный EGF α белок" применяются равноправно и относятся к EGF α полипептиду, содержащему по меньшей мере одну EGF α мутацию, выбранную из L688P, Q701H, K745N, C781R, инсерции гистидина между аминокислотами 771 и 772, T790M, L828stop, Q849R, F910L и V948A. Некоторые типичные мутантные EGF α 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 EGF α 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 гомологи. 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 EGF_r слитый белок" относится к слиянию одной или более аминокислот (таких как гетерологичный полипептид) на amino- или карбоксиконце мутантного EGF_r полипептида.

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

Выражение "мутантный B-Raf слитый белок" относится к слиянию одной или более аминокислот (таких как гетерологичный полипептид) на amino- 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 связанная" 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 не природными 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 EGF_r полинуклеотид", "мутантный EGF_r олигонуклеотид" и "мутантная EGF_r нуклеиновая кислота" применяются взаимозаменяемо и относятся к полинуклеотиду, кодирующему EGF_r полипептид, содержащий по меньшей мере одну EGF_r 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 взаимозаменяемо 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 взаимозаменяемо 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, фосфоридиоатная, фосфороселеноатная, фосфородиселеноатная, фосфороанилиотиоатная, 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 ощутимые 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, 6 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 "комплементарный (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 (аналогии) 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 выровненных последовательностей с помощью окна (интервала) сравнения, определяя число положений, в которых в обоих последовательностях находится идентичное нуклеотидное основание (например, А, Т, С, 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 (2nd 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)). Стереизомеры (например, D-аминокислоты) двадцати обычных аминокислот, неприродных аминокислот, таких как α,α -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, γ -карбоксиглутамат, ϵ -N,N,N-триметиллизин, ϵ -N-ацетиллизин, O-фосфосерин, N-ацетилсерин, N-формилметионин, 3-метилгистидин, 5-гидроксилизин, σ -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 С-концу, в соответствии со стандартным применением и обозначением.

Аналогично, если не указано иначе, левый конец одноцепочечных полинуклеотидных последовательностей представляет собой 5' конец; левое направление двухцепочечных 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 выровнены, 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 являются идентичными, отличаются консервативными аминокислотными заменами. Как обсуждается в данном описании, минорные 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, серин, треонин, тирозин. Более предпочтительными семействами являются серин 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 серин 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-тирозин, 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, единичная 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 применимым 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: $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ (цис и транс), $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{SO}-$, методами, общеизвестными 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 Gierasch *Ann. Rev. Biochem.* 61: 387 (1992), вводятся в данное описание в каче-

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

Предпочтительные аминок- и карбоксиконцы 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 EGF_r полипептидом" относится к специфически связывающему агенту, который специфически связывает любой участок мутантного EGF_r полипептида. В некоторых вариантах изобретения агент, специфически связывающийся с мутантным EGF_r полипептидом, представляет собой антитело к EGF_r полипептиду. В некоторых вариантах изобретения агент, специфически связывающийся с мутантным EGF_r 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 ≤ 1 мкМ, предпочтительно ≤ 100 нМ и наиболее предпочтительно ≤ 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')₂, 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 антитело 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 конфигурацию, 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, 5th 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 FcγRIII, тогда как моноциты экспрессируют FcγRI, FcγRII и FcγRIII. 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 No. 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 "эпитоп" включает любую белковую (антигенную) детерминанту, способную к специфическому связыванию с иммуноглобулином и/или Т-клеточным рецептором. Эпитопные 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 "меченый" 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, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), флуоресцентные метки (например, FITC, родамин, лантаниды с фосфором), ферментные метки (например, пероксидаза хрена, β-галактозидаза, люцифераза, щелочная фосфатаза), хемилюминесцентные группы, биотинильные группы и заданные полипептидные эпитопы, распознаваемые вторичным репортёром (например, пара последовательностей "лещиновой застёжки-молнии", сайты связывания вторичных антител, металл-связывающие домены, эпитопные 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 чистый" 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) относится 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 EGF α полипептидом" включает одно или более из следующих заболеваний или состояний: заболевание или состояние, вызванное мутантным EGF α полипептидом; заболевание или состояние, которому способствует мутантный EGF α полипептид; заболевание или состояние, которое является причиной мутантного EGF α полипептида; и заболевание или состояние, ассоциированное с присутствием мутантного EGF α полипептида. В некоторых вариантах изобретения заболевание или состояние, связанное с мутантным EGF α полипептидом, может существовать в отсутствие мутантного EGF α полипептида. В некоторых вариантах изобретения заболевание или состояние, связанное с мутантным EGF α полипептидом, может ухудшаться в присутствии мутантного EGF α полипептида. В некоторых вариантах изобретения заболевание или состояние, связанное с мутантным EGF α 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 мутации. В некоторых вариантах изобретения заболевание или состояние, связанное с мутантным PI3K полипептидом, может ухудшаться в присутствии мутантного PI3K полипептида. В некоторых вариантах изобретения заболевание или состояние, 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 заболевание или состояние, связанное с мутантным B-Raf полипептидом, может существовать в отсутствие мутации. В некоторых вариантах изобретения заболевание или состояние, связанное с мутантным B-Raf полипептидом, может ухудшаться в присутствии мутантного B-Raf полипептида. В некоторых вариантах изобретения заболевание или состояние, 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 EGF α полипептиду, специфического связывающего агента к мутантному RBK 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 позволяет 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 EGF α полипептида. В некоторых вариантах изобретения такой фрагмент соответствует эпиту мутантного EGF α 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 EGF α . 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 эпиту 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 эпиту 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 полиэтиленгликоль (ПЭГ, PEG) и его производные (см., например, патент США 4179337). Другие химические модификации, подпадающие под этот термин, включают, но без ограничения, сополимеры этиленгликоля с пропиленгликолем, карбоксиметилцеллюлозу, декстран, поливиниловый спирт и родственные молекулы.

В некоторых вариантах изобретения мутантный EGF α 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 EGF α 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 EGF α 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 EGF α полипептида. В некоторых вариантах изобретения мутантный EGF α 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 EGF α полипептида. В некоторых вариантах изобретения мутантный EGF α полипептид или слитый белок мутантного EGF α 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. coli*.

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 аминоконцом мутантного EGF α полипептида. В некоторых вариантах изобретения гетерологичный или гомологичный полипептид слит с карбоксиконцом мутантного EGF α полипептида. В некоторых вариантах изобретения один или более гетерологичных или гомологичных полипептидов или пептидов слиты как с аминоконцом, так и с карбоксиконцом мутантного EGF α полипептида. В некоторых вариантах изобретения полипептид слит непосредственно с мутантным EGF α полипептидом. В некоторых вариантах изобретения полипептид слит с мутантным EGF α 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 аминоконцом мутантного PI3K полипептида. В некоторых вариантах изобретения гетерологичный или гомологичный полипептид слит с карбоксиконцом мутантного PI3K полипептида. В некоторых вариантах изобретения

бретения один или более гетерологичных или гомологичных полипептидов или пептидов слиты как с аминоконцом, так и с карбоксиконцом мутантного PI3K полипептида. В некоторых вариантах изобретения полипептид слит непосредственно 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 аминоконцом 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 аминоконцом, так и с карбоксиконцом мутантного B-Raf полипептида. В некоторых вариантах изобретения полипептид слит непосредственно 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 EGF α полипептид. В некоторых вариантах изобретения мутантный EGF α 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 EGF α полипептид содержит по меньшей мере одну EGF α 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 экспрессирующий 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 экспрессирующий 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 экспрессирующий вектор (вектор экспрессии).

В некоторых вариантах изобретения экспрессирующий вектор может содержать промотор, который распознаётся организмом-хозяином и функционально связывается с нуклеотидной молекулой, кодирующей мутантный EGF α . 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, аденовирус (такой как аденовирус 2), вирус бычьей папилломы, вирус саркомы птиц, цитомегаловирус, ретровирус, вирус гепатита В и, наиболее предпочтительно, вирус обезьян (зелёной мар-тышки) 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 EGF α 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 Payca (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 металлотинина (Brinster et al. (1982), *Nature*, 296: 39-42); векторы экспрессии прокариот, такие как промотор бета-лактамазы (Villa-Komaroff et al. (1978), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 75: 3727-31); и тас 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-фетопротейн 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 аденовирусов. 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 Taq-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 бакуловирусовая 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 CaPO₄ и электропорацию. В некоторых вариантах изобретения трансфекцию считают успешной, когда в клетке-хозяине наблюдается любой показатель функционирования трансфицированного 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 мышины нейробластомы N2A, клетки HeLa, мышинные L-929 клетки, 3T3 линии Swiss, Balb-с или NIH мышей, клеточные линии хомяка BHK или HaK, 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 инсерта (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, трансфицированной при использовании экспрессирующих векторов вирусов (например, вирус мозаики цветной капусты, CaMV или вирус табачной мозаики).

В некоторых вариантах изобретения полинуклеотид, кодирующий мутантный EGF α полипептид, мутантный PI3K полипептид и/или мутантный B-Raf полипептид, клонируют в экспрессирующий 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 EGF α 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 EGF α 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) экспрессирующий вектор, кодирующий мутантный EGF α 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 трансфицированных или трансформированных клеток. В некоторых вариантах изобретения соединения 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 EGF α 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, иммунопреципитацию и анализ активности.

В некоторых вариантах изобретения мутантные EGF α 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 EGF α 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 содержимого периплазмы/цитоплазмы френч-прессом, гомогенизацией и/или ультразвуком с последующим центрифугированием.

В некоторых вариантах изобретения растворимые формы мутантных EGF α 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 EGF α полипептиды, мутантные PI3K полипептиды и/или мутантные B-Raf полипептиды высвобождаются из бактериального периплазматического пространства методами осмотического шока.

Если мутантный EGF α 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, мочевины или производные мочевины в присутствии восстановителя, такого как дитиотреитол, при щелочном pH, или трискарбоксиэтилфосфина при кислом pH, для высвобождения, разрушения и солюбилизации тел(ец) включения. В некоторых вариантах изобретения мутантный EGF α полипептид, мутантный PI3K полипептид и/или мутантный B-Raf полипептид можно затем анализировать, применяя гель-электрофорез, иммунопреципитацию и т.п.. В некоторых вариантах изобретения мутантный EGF α 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 EGF α 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 солюбилизованного 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(bME). 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 EGF α 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 EGF α полипептиды, мутантные PI3K

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

В некоторых вариантах изобретения для экспрессии мутантных EGF_r 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 EGF_r полипептид, гликозилированный мутантный PI3K полипептид и/или гликозилированный мутантный B-Raf полипептид в молоке животного. В некоторых вариантах изобретения для получения гликозилированного мутантного EGF_r полипептида, гликозилированного мутантного PI3K полипептида и/или гликозилированного мутантного B-Raf полипептида можно использовать растения, известные в уровне техники.

В некоторых вариантах изобретения мутантный EGF_r 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; гелефильтрацию; хроматографию на гидроксилатапите; изoeлектрическое фокусирование; электрофорез в полиакриламидном геле; и комбинации этих и других методов. В некоторых вариантах изобретения полипептид 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 EGF_r 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 мус (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 специфическому 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 EGF_r 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 (Mogam 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 EGF α полипептид дикого типа, и заменён одним или более полинуклеотидов, кодирующих мутантный EGF α полипептид, так что уровень экспрессии EGF α полипептида дикого типа значительно снижается или полностью аннулируется в организме животного, и в его организме экспрессируется мутантный EGF α 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 EGF α полипептидов (например, с помощью известных в уровне техники методов гомологичной рекомбинации) с целью изменения уровня экспрессии одного или более мутантных EGF α полипептидов. В некоторых таких вариантах изобретения уровень экспрессии мутантного EGF α полипептида повышается. В некоторых таких вариантах изобретения уровень экспрессии мутантного EGF α 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 PI3K полипептида повышается. В некоторых таких вариантах изобретения уровень экспрессии мутантного PI3K 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 EGF α 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 мышинной 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-человек (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 Скотчарда 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 А-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 гибридные 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 трансфицируют 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 переменных 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 сшивающих 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, имиотиолат и метил-4-меркаптобутиримидат.

В некоторых вариантах изобретения предусматриваются человеческие антитела к целевому антигену. В некоторых вариантах изобретения гибридную 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, секретирующие 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 эндогенного 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 мышей с делецией в эндогенном J_H сегменте. Мышь Xenomouse® II включает locus 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 (μ , δ и γ), а также включает 800 т.н.о. человеческого к локуса, содержащего 32 гена V_K , J_K сегмента и C_K гена. В некоторых вариантах изобретения антитела, продуцированные в этих мышях, 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 сегмента, которая предупреждает реаранжировку гена в мышинном 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 транзитивно трансфецированными CHO клетками, экспрессирующими антиген. В некоторых вариантах изобретения единичные В клетки, секретирующие 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, секретирующих 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 варибельную область секретируемого 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 тяжелой и легкой цепи иммуноглобулина. В некоторых вариантах изобретения полученный вектор трансфецируют в клетки-хозяева (т.е. CHO 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 варибельного (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 селезенки 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 введенных изменений придает 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 тяжелой и легкой 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 тяжелой или легкой 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 варибельных областей с помощью антигена приводит к выделению человеческих варибельных 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-

показателем присутствия или отсутствия мутантного B-Raf полипептида. В некоторых таких вариантах изобретения уровень экспрессии одного или более мутантных B-Raf полипептидов оценивают, вычисляя количество кДНК, которая специфически связывается с биочипом. В некоторых таких вариантах изобретения клетку или ткань обрабатывают перед определением и оценивают также способность обработки влиять на экспрессию одного или более мутантных B-Raf полипептидов.

В некоторых вариантах изобретения предусматриваются биочипы, содержащие один или более мутантных EGF α полипептидов (см., например, McBeath et al., Science, 289: 1760- 1763, 2000). В некоторых вариантах изобретения предполагаемые специфически связывающиеся с одним или более мутантных EGF α полипептидов агенты подвергаются скринингу с применением биочипа с мутантными EGF α полипептидами. В некоторых вариантах изобретения соединения, предполагаемые для модуляции активности мутантного EGF α полипептида, подвергаются скринингу с применением биочипа с мутантными EGF α полипептидами. В некоторых таких вариантах изобретения оценивается способность соединений-кандидатов понижать или предупреждать аутофосфорилирование мутантных EGF α полипептидов. В некоторых таких вариантах изобретения оценивается способность соединений-кандидатов повышать аутофосфорилирование мутантных EGF α полипептидов.

В некоторых вариантах изобретения предусматриваются биочипы, содержащие один или более мутантных PI3K полипептидов (см., например, McBeath et al., Science, 289: 1760-1763, 2000). В некоторых вариантах изобретения предполагаемые специфически связывающиеся с одним или более мутантных PI3K полипептидов агенты PI3K подвергаются скринингу с применением биочипа с мутантными PI3K полипептидами. В некоторых вариантах изобретения соединения, предполагаемые для модуляции активности мутантного PI3K полипептида, подвергаются скринингу с применением биочипа с мутантными PI3K полипептидами. В некоторых таких вариантах изобретения оценивается способность соединений-кандидатов понижать или предупреждать аутофосфорилирование мутантных PI3K полипептидов. В некоторых таких вариантах изобретения оценивается способность соединений-кандидатов повышать аутофосфорилирование мутантных PI3K полипептидов.

В некоторых вариантах изобретения предусматриваются биочипы, содержащие один или более мутантных B-Raf полипептидов (см., например, McBeath et al., Science, 289: 1760-1763, 2000). В некоторых вариантах изобретения предполагаемые специфически связывающиеся с одним или более мутантных B-Raf полипептидов агенты подвергаются скринингу с применением биочипа с мутантными B-Raf полипептидами. В некоторых вариантах изобретения соединения, предполагаемые для модуляции активности мутантного B-Raf полипептида, подвергаются скринингу с применением биочипа с мутантными B-Raf полипептидами. В некоторых таких вариантах изобретения оценивается способность соединений-кандидатов понижать или предупреждать аутофосфорилирование мутантных B-Raf полипептидов. В некоторых таких вариантах изобретения оценивается способность соединений-кандидатов повышать аутофосфорилирование мутантных B-Raf полипептидов.

В некоторых вариантах изобретения предусматриваются биочипы, содержащие один или более агентов, специфически связывающихся с мутантными EGF α полипептидами. В некоторых таких вариантах изобретения оценивают присутствие или отсутствие одного или более мутантных EGF α полипептидов в клетке или ткани. В некоторых таких вариантах изобретения оценивают количество одного или более мутантных EGF α полипептидов в клетке или ткани.

В некоторых вариантах изобретения предусматриваются биочипы, содержащие один или более агентов, специфически связывающихся с мутантными PI3K полипептидами. В некоторых таких вариантах изобретения оценивают присутствие или отсутствие одного или более мутантных PI3K полипептидов в клетке или ткани. В некоторых таких вариантах изобретения оценивают количество одного или более мутантных PI3K полипептидов в клетке или ткани.

В некоторых вариантах изобретения предусматриваются биочипы, содержащие один или более агентов, специфически связывающихся с мутантными B-Raf полипептидами. В некоторых таких вариантах изобретения оценивают присутствие или отсутствие одного или более мутантных B-Raf полипептидов в клетке или ткани. В некоторых таких вариантах изобретения оценивают количество одного или более мутантных B-Raf полипептидов в клетке или ткани.

Некоторые методы

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ получения антитела, способного связывать по меньшей мере один мутантный EGF α полипептид. В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ получения антитела, способного связывать по меньшей мере один мутантный PI3K полипептид. В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ получения антитела, способного связывать по меньшей мере один мутантный B-Raf полипептид. В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ получения антитела, способного связывать по меньшей мере один мутантный EGF α полипептид, содержащий введение по меньшей мере одного мутантного EGF α полипептида животному и получение антитела, способного связывать по меньшей мере один мутантный EGF α полипептид животного. В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ получения антитела, способного связывать по меньшей мере один мутантный PI3K полипептид, содержащий введение по меньшей мере одного мутантного PI3K полипептида животному и получение антитела, способного

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ получения антитела, способного связывать 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, 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, включающий введение животному по меньшей мере одного фрагмента, 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, 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, где по меньшей мере один фрагмент содержит по меньшей мере одну мутацию; и предусматривается получение из организма животного антитела, способного связывать по меньшей мере один полипептид, содержащий 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, 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 таких вариантах изобретения антитело представляет собой человеческое антитело.

В некоторых вариантах изобретения способ диагностики заболевания или состояния, которое связано с одной или более EGF α мутаций у субъекта, включает: (а) определение наличия или степени 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, взятом у субъекта; и (б) диагностику заболевания или состояния, которое связано с одной или более EGF α мутаций, на основании наличия или степени экспрессии полипептида. В некоторых вариантах изобретения способ диагностики заболевания или состояния, которое связано с одной или более EGF α 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: 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, взятом у субъекта; и (б) диагностику заболевания или состояния, которое

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 заболевание или состояние представляет собой рак.

В некоторых вариантах изобретения предусматривается способ определения наличия или отсутствия полинуклеотида, кодирующего мутантный EGF α полипептид. В некоторых вариантах изобретения способ определения в образце наличия или отсутствия полинуклеотида, кодирующего мутантный EGF α полипептид, включает (а) экспозицию образца с зондом, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного EGF α полипептида, причём эта область содержит по меньшей мере одну EGF α 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 EGF α полипептид. В некоторых вариантах изобретения способ определения в образце наличия или отсутствия мутантного EGF α полипептида, включает (а) экспозицию образца с зондом, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного EGF α полипептида, причём эта область содержит по меньшей мере одну EGF α 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 EGF α 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 EGF α полипептида. В некоторых вариантах изобретения способ скрининга на модулятор активности по меньшей мере одного мутантного EGF α полипептида включает контактирование клетки, экспрессирующей по меньшей мере один полинуклеотид, кодирующий мутантный EGF α полипептид, с тестируемым соединением; и детектирование, действительно ли тестируемое соединение модулирует активность мутантного EGF α полипептида. В некоторых таких вариантах изобретения тестируемое соединение повышает активность EGF α полипептида. В некоторых таких вариантах изобретения тестируемое соединение понижает активность EGF α полипептида. В некоторых таких вариантах изобретения тестируемое соединение, идентифицированное как понижающее активность EGF α полипептида, можно использовать для лечения заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одним мутантным EGF α полипептидом. В некоторых таких вариантах изобретения тестируемое соединение, идентифицированное как повышающее активность EGF α полипептида, можно использовать для лечения заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одним мутантным EGF α 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 PI3K 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 изобретения

брения специфические характеристики индивидуумов включают проявление заболевания или состояния, связанного с EGF α мутацией.

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

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

В некоторых вариантах изобретения предусматривается набор для обнаружения полинуклеотида, кодирующего мутантный EGF α полипептид в организме субъекта. В некоторых таких вариантах изобретения набор содержит зонд, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного EGF α полипептида, отличающуюся тем, что эта область содержит по меньшей мере одну EGF α 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 EGF α , PI3K И B-Raf мутаций в образцах опухолей немелкоклеточного рака легкого и аденокарциномы

Для идентификации мутаций в EGF α , фосфорилированной 3'-киназе ("PI3K") и B-Raf, ассоциированных с немелкоклеточным раком лёгкого ("NSCLC"), специфические экзоны EGF α , 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 EGF α (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 EGF α и PI3K, ассоциированных с клоректальной аденокарциномой ("CRC"), специфические экзоны EGF α 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 EGF α (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 EGF α 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 debris 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 EGF α , экзонам 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 интронные последовательности 5' и 3' к каждому экзону в ДНК последовательности EGF α дикого типа (Инвентарный No. в AC006977; SEQ ID NO: 55). Геномная нуклеотидная последовательность EGF α дикого типа находится в Genbank Регистрационный No. AC073324. Полипептидная последовательность EGF α дикого типа находится в Genbank Инвентарный No. AAS83109 (SEQ ID NO: 1). Прямой праймер для экзона 18 EGF α представляет собой 5'-GGGCCATGTCTGGCACTGCTTTCC-3' (SEQ ID NO: 22), а обратным праймером для экзона 18 EGF α является 5'-GAAATATACAGCTTGCAAGGA CTC-3' (SEQ ID NO: 23). Прямой праймер для экзона 19 EGF α представляет собой 5'-AATATCAGCCTTAGG TGCGGCTCC-3' (SEQ ID NO: 24), а обратным праймером для экзона 19 EGF α является 5'-GAGAAAAGG TGGGCCTGAGGTTC-3' (SEQ ID NO: 25). Прямой праймер для экзона 20 EGF α представляет собой 5'-CTGCGTAAACGTCCCTGTGCTAGGTC-3' (SEQ ID NO: 26), а обратным праймером для экзона 20 EGF α является 5'-GCACGCACACACATATCCCCATGGC-3' (SEQ ID NO: 27). Прямой праймер для экзона 21 EGF α представляет собой 5'-GCATGAACATGACCCTGAATTCGG-3' (SEQ ID NO: 28), а обратным праймером для экзона 21 EGF α является 5'-CCTGCATGTGTTAAACAATACAGC-3' (SEQ ID NO: 29). Прямой праймер для экзона 23 EGF α представляет собой 5'-TCATTCATGATCCCACTGCCTTC-3' (SEQ ID NO: 30), а обратным праймером для экзона 20 EGF α является 5'-CAGCTGTTTGGCTAAGAGCAGCC-3' (SEQ ID NO: 31).

Полипептидная последовательность PI3K дикого типа находится в Genbank Инвентарный No. 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'-CTGTAAATCATCTGTGAATCCAGAGGGG-3' (SEQ ID NO: 32), а обратным праймером для экзона 9 PI3K является 5'-GTAAATTCTGCTTTATTTATTTCCAATAGGTATGG-3' (SEQ ID NO: 33). Прямой праймер для экзона 20 PI3K представляет собой 5'-CTACGAAAGCCTCTCTAATTTTGTGACATTTGAGC-3' (SEQ ID NO: 34), а обратным праймером для экзона 20 PI3K является 5'-CTTGCTGTAAATTCTAATGCTGTTTCATGGATTGTGC-3' (SEQ ID NO: 35). Полипептидная последова-

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

ПЦР осуществляют, используя Taq ДНК полимеразу (Roche Diagnostics Corp) и следующие условия: смешивают 5 мкл 10x Taq буфера, 0,5 мкл 24 mM MgCl₂, 1 мкл геномной ДНК (около 0,5 нг), 7 мкл 2,5 mM дНТФ (dNTP, дезоксирибонуклеозидтрифосфата), 1 мкл Taq полимеразы (5 Ед.) и 29,5 мкл ddH₂O. 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 EGF α . Единичную мутацию идентифицируют в экзоне 18 EGF α (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 EGF α идентифицируют в образце единственного пациента. Две мутации идентифицируют в экзоне 21 EGF α (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 EGF α и делеция 15 п.о. в экзоне 19 EGF α), а три идентифицируют впервые (L858R и L828stop 21 EGF α и K601E в экзоне 15 B-Raf). В общей сложности девять подтверждённых мутаций в EGF α 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 EGF α претерпевает событие фосфорилирования как предшествующее интернализации при связывании с лигандом, таким как EGF или TGF- α . Соответственно, некоторые EGF α мутантные полипептиды, идентифицированные в примере 2, изучают с целью определения ингибирования EGF-индуцированного EGF α фосфорилирования *in vitro*.

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

Таблица 4. IC₅₀ для аутофосфорилирования EGF α после обработки гефитинибом или пантумумабом

EGF α мутация	Премедикация гефитинибом IC ₅₀ (нМ)	Премедикация пантумумабом IC ₅₀ (нМ)
отсутствует (дикого типа)	14.6	0.23
делеция 15 п.о. в экзоне 19	1.4	0.17
L858R в экзоне 21	3.2	0.18
T790M в экзоне 20	> 2000	0.23

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

Пример 4. Корреляция мутационного анализа с эффективностью пантумумаба

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
Делеция 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
Делеция 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 (Tarceva™ (Genentech), N-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)-4-хинолинамин). 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. Pao 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 панитумамаба: обнаружение новой мутации, чувствительной к панитумумабу и резистентной к гефитинибу Freeman p^{1*}, Juan T-*, Sarosi I¹, Crawford J², Sandier A³, Schiller J⁴, Prager D⁵, Johnson D³, Jeriah S¹, Radinsky R¹ (*Эти авторы внесли равный вклад в данное изобретение)

¹Amgen Inc., Thousand Oaks, CA; ²Duke University Medical Center, Durham, NC; ³Vanderbilt-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^й линии NSCLC, в котором сравнивается химиотерапия (карбоплатин/паклитаксел) с химиотерапией плюс панитумумаб (n=175; первичная конечная 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 (определяемые исследователем с помощью RECIST каждые 6 недель). Для определения ингибирования EGF-индуцированного аутофосфорилирования EGFr in vitro CHO 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 курильщика	Лечение	%EGFr (3+)	Мутация	Реакция
1	Муж	Никогда	Химиотерапия	60	Делеция 15 п.о. Экзон 19	SD
2	Жен	Ранее	Химиотерапия	50	Точковая мутация. Экзон 18	SD
3	Муж	Ранее	Химиотерапия	80	Точковая мутация. Экзон 18	PR
4	Муж	Ранее	Химиотерапия	10	Точковая мутация. Экзон 18	SD
5	Муж	Ранее	Химиотерапия + панитумамаб	10	Точковая мутация. Экзон 20	SD
6	Муж	Ранее	Химиотерапия + панитумамаб	90	Точковая мутация. Экзон 21	SD
7	Жен	Никогда	Химиотерапия + панитумамаб	20	Точковая мутация. Экзон 18	PD
8	Жен	Никогда	Химиотерапия + панитумамаб	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 CHO 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^{1*}, Juan T^{1*}, Sarosi I¹, Crawford J², Sandier A³, Schiller J⁴, Prager D⁵, Johnson D³, Moss S¹, Radinsky R¹ (*Эти авторы внесли равный вклад в данное изобретение).

¹Amgen Inc., Thousand Oaks, CA; ²Duke University Medical Center, Durham, NC; ³Vanderbilt- Ingram Cancer center, Nashville, TN; ⁴University of Wisconsin, Madison, WI; ⁵UCLA 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 $\geq 10\%$ 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	Делеция 15 п.о. Экзон 19	SD
2	Химиотерапия	50	Точковая мутация. Экзон 18	SD
3	Химиотерапия	80	Точковая мутация. Экзон 18	PR
4	Химиотерапия	10	Точковая мутация. Экзон 18	SD
5	Химиотерапия + панитумумаб	10	Точковая мутация. Экзон 20	SD
6	Химиотерапия + панитумумаб	90	Точковая мутация. Экзон 21	SD
7	Химиотерапия + панитумумаб	20	Точковая мутация. Экзон 18	PD
8	Химиотерапия + панитумумаб	40	Делеция 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')₂ антитела, моноклонального антитела, поликлонального антитела, антиидиотипического 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 EGF_g полипептида, отличающийся тем, что область содержит по меньшей мере одну EGF_g 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 EGF_g 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 EGF_g мутаций, на основании определения наличия или степени экспрессии полипептида.

25. Способ диагностики восприимчивости к заболеванию или состоянию, которое связано с одной или более EGF_g 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, 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, 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, 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, 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 EGF α полипептид.

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

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

(б) введение субъекту антитела, которое специфически связывает мутантный EGF α 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 EGF α 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 EGF α мутацией, является немелкоклеточным раком лёгкого.

42. Способ лечения заболевания или состояния, которое связано по меньшей мере с одной EGF α 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 EGF α в специфической популяции индивидуумов, включающий:

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

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

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

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

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

47. Способ определения восприимчивости к лечению с помощью антитела против EGF α у субъекта, страдающего раковым заболеванием, включающий определение присутствия или отсутствия EGF α 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 EGF α полипептид у субъекта, содержащий зонд, который гибридизуется с полинуклеотидом, кодирующим область мутантного EGF α полипептида, причём эта область содержит по меньшей мере одну EGF α 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.**

АТБ #	EGFR E18	EGFR E19	EGFR E20	EGFR E21	EGFR E23	PIK3 E09	PIK3 E20	b-raf E15
16914	WT (9)	WT (21)	WT (12)	WT (2)	*WT (8)	TBD	TBD	TBD
16917	WT (12)	WT (12)	WT (12)	WT (11)	WT (6)	TBD	TBD	TBD
16926	WT (8)	WT (38)	WT (12)	WT (46)	WT (12)	TBD	TBD	TBD
16935	WT (3)	WT (23)	WT (23)	WT (36)	WT (20)	TBD	TBD	TBD
16941	WT (15)	WT (16)	WT (16)	WT (16)	WT (16)	TBD	TBD	TBD
17093	WT (62)	WT (9)	WT (22)	WT (2)	WT (2)	TBD	TBD	TBD
17183	WT (59)	WT (45)	WT (7)	WT (59)	WT (36)	WT (6)	WT (2)	WT (11)
17255	WT (80)	WT (36)	WT (66)	WT (12)	WT (21)	WT (6)	WT (2)	WT (9)
17258	WT (89)	WT (48)	WT (14)	WT (5)	WT (3)	WT (12)	TBD	WT (82)
17261	WT (197)	WT (22)	WT (22)	WT (6)	WT (12)	WT (43)	WT (2)	WT (16)
17282	WT (69)	WT (44)	WT (56)	WT (75)	WT (63)	WT (5)	WT (5)	WT (49)
17291	WT (96)	WT (28)	WT (62)	WT (25)	WT (23)	WT (6)	WT (6)	WT (49)
17327	WT (114)	WT (2)	WT (107)	WT (23)	WT (15)	WT (3)	WT (12)	WT (6)
17330	WT (89)	WT (31)	WT (39)	WT (114)	WT (27)	WT (7)	WT (7)	WT (39)
17363	WT (1569)	WT (125)	WT (40)	WT (24)	WT (21)	WT (29)	WT (33)	WT (5)
17366	WT (39)	WT (26)	WT (27)	WT (5)	WT (3)	WT (26)	WT (26)	WT (26)
17369	WT (128)	WT (22)	WT (34)	WT (29)	WT (49)	WT (4)	WT (4)	TBD
17372	WT (30)	WT (108)	WT (17)	WT (36)	WT (34)	WT (11)	WT (11)	WT (122)
17891	WT (34)	WT (15)	WT (8)	WT (43)	WT (128)	WT (128)	WT (128)	WT (128)
17897	WT (142)	WT (48)	WT (29)	WT (64)	WT (48)	WT (48)	WT (48)	WT (48)

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)			TBD
17383	WT (47)	WT (56)	WT (82)	WT (34)	WT (101)		WT (49)	TBD
17389	WT (78)	WT (41)	WT (208)	WT (17)	WT (39)		WT (7)	TBD
17392	WT (199)	WT (90)	WT (38)	WT (43)	WT (56)		WT (15)	TBD
17395	WT (225)		WT (191)	WT (49)	WT (5)		WT (8)	TBD
17398	WT (76)	WT (70)	WT (138)	WT (26)	WT (22)		WT (63)	TBD
17407	WT (94)	WT (8)	WT (57)	WT (45)	WT (8)		WT (4)	TBD
17410	WT (141)	WT (68)	WT (37)	WT (41)	WT (51)		WT (142)	TBD
17413	WT (143)	WT (29)	WT (43)	WT (33)	WT (17)		WT (16)	TBD
17419	WT (99)	WT (48)	WT (58)	WT (30)	WT (2)		WT (21)	TBD
17422								
17425	WT (77)	WT (77)	WT (56)	WT (34)	WT (23)		WT (10)	TBD
17437	WT (93)	WT (29)	WT (46)	WT (38)	WT (54)		WT (8)	TBD
17440	WT (132)	WT (103)	WT (20)	WT (45)	WT (37)			TBD
17446	WT (31)	WT (50)	WT (40)	WT (29)	WT (8)		WT (23)	TBD
17458	WT (192)	WT (32)	WT (40)	WT (41)	WT (32)		WT (3)	TBD
17464	WT (221)			WT (33)	WT (5)		WT (76)	TBD
17467	WT (115)	WT (34)	WT (51)	WT (39)	WT (10)			TBD
17470	WT (79)	WT (54)	WT (134)	WT (20)	WT (107)			TBD
17473	WT (66)	WT (112)	WT (161)	WT (13)	WT (31)		WT (5)	TBD

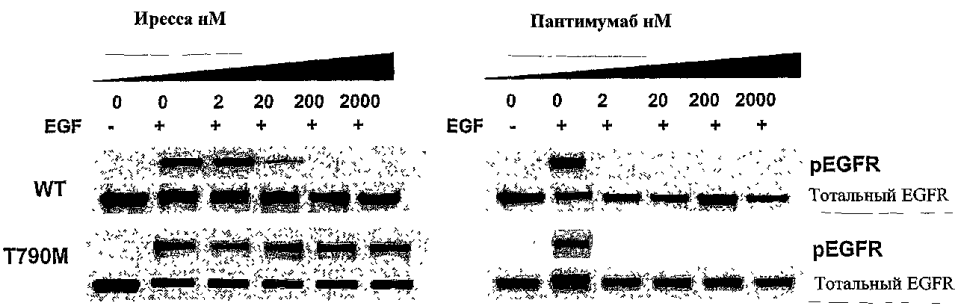
Фиг. 2

**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 (84)
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 (90)	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 (8)	WT (94)	WT (30)	WT (6)	WT (85)	K601E (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 (8 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 пантимумаб (in vitro)



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

Фиг. 4

Экзон20.txt x His

```
1 GAAGCCTACGTGATGGCCAGCGTGGACA...ACCCCCACGTGTGCCGCCT 47
  |||
1 GAAGCCTACGTGATGGCCAGCGTGGACAACCAACCCCCACGTGTGCCGCCT 50

48 GCTGGGCATCTGCCTCACCTCCACCGTGCAACTCATCACGCAGCTCATGC 97
  |||
51 GCTGGGCATCTGCCTCACCTCCACCGTGCAACTCATCACGCAGCTCATGC 100

98 CCTTCGGCTGCCTCCTGGACTATGTCCGGGAACACAAAGACAATATTGGC 147
  |||
101 CCTTCGGCTGCCTCCTGGACTATGTCCGGGAACACAAAGACAATATTGGC 150

148 TCCCAGTACCTGCTCAACTGGTGTGTGCAGATCGCAAAG 186 SEQ ID NO: 52
  |||
151 TCCCAGTACCTGCTCAACTGGTGTGTGCAGATCGCAAAG 189 SEQ ID NO: 59
```

Экзон20.пер x His.пер

```
1 EAYVMASVDN.PHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIG 49
  |||
1 EAYVMASVDNHPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIG 50

50 SQYLLNWCQIAK 62 SEQ ID NO: 62
  |||
51 SQYLLNWCQIAK 63 SEQ ID NO: 21
```

Фиг. 5A

Exon20.txt x T790M.txt

```

      1 GAAGCCTACGTGATGGCCAGCGTGGACAACCCCCACGTGTGCCGCGCTGCT 50
      |||
      1 GAAGCCTACGTGATGGCCAGCGTGGACAACCCCCACGTGTGCCGCGCTGCT 50
      |||

51 GGGCATCTGCCTCACCTCCACCGTGCAACTCATCAGCAGCTCATGCCCT 100
      |||
51 GGGCATCTGCCTCACCTCCACCGTGCAACTCATCAGCAGCTCATGCCCT 100
      |||

101 TCGGCTGCCTCCTGGACTATGTCCGGGAACACAAAGACAATATTGGCTCC 150
      |||
101 TCGGCTGCCTCCTGGACTATGTCCGGGAACACAAAGACAATATTGGCTCC 150
      |||

151 CAGTACCTGCTCAACTGGTGTGTGCAGATCGCAAAG 186 SEQ ID NO: 63
      |||
151 CAGTACCTGCTCAACTGGTGTGTGCAGATCGCAAAG 186 SEQ ID NO: 64
      |||

```

Exon20.pep x T790M.pep

```

      1 EAYVMASVDNPEVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGS 50
      |||
      1 EAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLIMQLMPFGCLLDYVREHKDNIGS 50
      |||

51 QYLLNWCVQIAK 62 SEQ ID NO: 65
      |||
51 QYLLNWCVQIAK 62 SEQ ID NO: 66
      |||

```

Фиг. 5B

Exon18.txt x Q701H.txt

```

      1 CTTGTGGAGCCTCTTACACCCAGTGGAGAAGCTCCCAACCAAGCTCTCTT 50
      |||
      1 CTTGTGGAGCCTCTTACACCCAGTGGAGAAGCTCCCAACCAAGCTCTCTT 50
      |||

51 GAGGATCTTGAAGGAACTGAATTCAAAAAGATCAAAGTGCTGGGCTCCG 100
      |||
51 GAGGATCTTGAAGGAACTGAATTCAAAAAGATCAAAGTGCTGGGCTCCG 100
      |||

101 GTGCGTTTCGGCACGGTGTATAAG 123 SEQ ID NO: 67
      |||
101 GTGCGTTTCGGCACGGTGTATAAG 123 SEQ ID NO: 68
      |||

```

Exon18.pep x Q701H.pep

```

      1 LVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYK 41 SEQ ID NO: 69
      |||
      1 LVEPLTPSGEAPNHALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYK 41 SEQ ID NO: 70
      |||

```

Фиг. 5C

PI3K-Exon20.txt x H1047L.txt

```

1  GTTTCAGGAGATGTGTACAAAGGCTTATCTAGCTATTTCGACAGCATGCCA  50
  ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
1  GTTTCAGGAGATGTGTACAAAGGCTTATCTAGCTATTTCGACAGCATGCCA  50

51  ATCTCTTCATAAAATCTTTTCTCAATGATGCTTGGCTCTGGAATGCCAGAA  100
  ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
51  ATCTCTTCATAAAATCTTTTCTCAATGATGCTTGGCTCTGGAATGCCAGAA  100

101 CTACAATCTTTTGTATGACATTGCATACATTTCGAAAGACCCCTAGCCCTTGA  150
  ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
101 CTACAATCTTTTGTATGACATTGCATACATTTCGAAAGACCCCTAGCCCTTGA  150

151 TAAAACTGAGCAAGAGGCTTTGGAGTATTTTCATGAAACAAATGAATGATG  200
  ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
151 TAAAACTGAGCAAGAGGCTTTGGAGTATTTTCATGAAACAAATGAATGATG  200

201 CACATCATGGTGGCTGGACAACAAAAATGGATTGGATCTTCCACACAATT  250
  ||| ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
201 CACTTCATGGTGGCTGGACAACAAAAATGGATTGGATCTTCCACACAATT  250

251 AAACAGCATGCATTGAACTGA 271 SEQ ID NO: 79
  ||||||||||||||||||||
251 AAACAGCATGCATTGAACTGA 271 SEQ ID NO: 80

```

PI3K-Exon20.pep x H1047L.pep

```

1  PQEMCYKAYLAIRQHANLFINLFSMMLGSGMPELQSFDDIAYIRKTLALD  50
  ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
1  PQEMCYKAYLAIRQHANLFINLFSMMLGSGMPELQSFDDIAYIRKTLALD  50

51  KTEQEAL EYFMKQMNDAHHGGWTTKMDWIFHTIKQHALLN*  90 SEQ ID NO: 81
  ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
51  KTEQEAL EYFMKQMNDAHHGGWTTKMDWIFHTIKQHALLN*  90 SEQ ID NO: 82

```

Фиг. 5F

(SEQ ID NO: 55) КДНК дикого типа EGFR

```

ATGCGACCCCTCCGGGACGGCCGGGCGAGCGCTCTGGCGCTGCTGGCTGCGCTCTGCCCGCGAGTCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGTTTGCCAAAGGCA 100
CGAGTAACAAGCTCAGCGATTTGGGCACTTTTGAAGATCATTTTCTCAGCCTCCAGAGGATGTTCAATAACTGTGAGGTTGGTCTTGGGAATTTGGAAAT 200
TACCTATGTGCAGAGGAATATGATCTTTCTCTTAAAGACCATCCAGGAGGTGGCTGGTATGTCCTCATTTGCCCTCAACACAGTGGAGCGAATTCCT 300
TTGGAAAACCTGCAGATCTATCAGAGGAATATGATCTTACGAAATTCCTATGCTTTAGCAGTCTTATCTAATCATGATGCAAAATAAACCCGAGCTGAAAG 400
AGCTGCCCATGAGAAATTTTACAGGAAATCTGTCATGGCCGCTGCGGTTACAGCAACACCTTGCCTGTGCAACGTGGAGAGCATCCAGTGGCGGACAT 500
AGTCAGCATGACTTTCTCAGCAACATGTCGATGGACTTCCAGAACACCTGGGCGAGTGCCTGCAAAAGTGTGATCCAGCTGTCCCAATGGGAGCTGCTGG 600
GGTGACGAGAGAGAACTGCCAGAACTGACCAAAATCATCTGTGCCAGCAGTGTCCGGGCGCTGCCGTGGCAAGTCCCGAGTGAATGCTGCCACA 700
ACCAGTGTGCTGACAGGCTGCACAGGCCCGCGGAGAGCGACTGCTGGTCTGCCGCAAAATCCGAGACGAAGCCACGTGCAAGGACACCTGCCCGCCACT 800
CATGCTCTACAAACCCACACCTACAGATGGATGTGAACCCGAGGGCAATACAGCTTTGGTGCCACCTGCGTGAAGAAAGTGTCCCGTAATTTATGTG 900
GTCAAGATACAGCTCTGCTGCTGCCAGCTGTGGGCGCAGCAGCTATGAGATGGAGGAAGACGGCTCCGCAAGTGTAAAGAGTGCAGAGGCGCTTGC 1000
GCAAGTGTGTAACGGTAATAGGTATTTGTAAGTCTCACTCCATATAATGCTACGAAATTTAAACACTTCAAAAACCTGCACCTCCATCAGTGG 1100
CGATCTCCACATCTGCGGCTGGCATTTAGGGGTGACTCTTCCACACATCTCTCTCTGGATCCACAGGAAGTGGATATTTGAAACACCGTAAAGGAA 1200
ATCAGAGGGTTTGTGCTGATTCAGGCTTGGCCCTGAAACACAGGACGGACCTTCCATGCTTTTGAAGACCTAGAAATCATACCGCGCAGGACCAAGCAACATG 1300
GTCAGTTTCTCTTGCATGCTGTCAGCTTGAACATAACATCTTGGGATTCAGTCTCCCTCAAGGAGATAAGTGTGATGGAGATGTGATAATTCAGGAAACAA 1400
AAATTTGTCTATGCAATAAATAAATGGAAGAACTGTTTGGGACCTCCGGTCCAGAAACCAAAATTTAAGCAACAGAGGTGAAACACAGTGCACAG 1500
GCCACAGGCCAGGTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1600
AATGCTGAGCAAGTGTGCAAGCTTCTGGAGGGTGAAGCAAGGAGTGTGTGGAGAACTCTGAGTGCATACAGTGCACCCAGAGTGCCTGCTCAGGCCAT 1700
GAACATCACTTGCACAGGACGGGACCCAGCAACTGTATCCAGTGTGCCACTTACATTTGACGGCCCCCTGCTGCTCAAGACCTGCGCCGAGGAGTCAATG 1800
GGAGAAAACCAACCTTGTGCTGGAAGTACGACAGCGCGGCTATGCTGCCACTTGTGCCATCCAACTGCACCTACGGATGCACTGGGCGAGGTCTTG 1900
AAGGCTGTCCAAAGCAATGGGCTTAAGATCCCGTCCATCCGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTGCGGCTT 2000
CATGCGAAGGCGCCACATCTTTCGGAAGCGCACGCTGCGGAGGCTGCTGCGAGGAGGAGGAGCTTGTGAGGCTCTTACACCCAGTGGAGAGTCCCAAC 2100
CAAGCTCTCTTGAAGGATCTTGAAGGAACTGAATTCAGAAAGATCAAGTGTGCTGGGCTCCGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2200
AAGGTGAGAAAGTTAAATTTCCGCTGCTATCAAGGAATTAAGAGAGCAACATCTCCGAAAGCCAAAGGAATCTCGATGAAGCTTACGTTGATGGC 2300
CAGCTGTGAGCAACCCCACTGTGCGGCTGCTGGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2400
TATGTCCGGAACACAAAGCAATATTTGGCTCCAGTACCTGCTCAACTGGTGTGTGAGATGCGCAAGGGGATGAATCTTGGAGGACCGTGGCTTGG 2500
TGCAACGCGACCTGCGAGCCAGGAACGTACTGTGAAACACCGCAGCATGTCAAGATCAGAGATTTTGGGCTGGCCAACTGCTGGGTGCGGAAGAGAA 2600
AGAATACCATGTCAGAAAGGCAAGTGCCTATCAAGTGGTGGCATTTGAATCAATTTTACAGCAATCTATACCCACAGAGTATCTCTGAGCTAC 2700
GGGCTGACCGTTTGGGAGTGTATGACCTTTGGATCCAGCCATATGACGGAATCCCTGCCAGCGAGATCTCTCTCATCTTGGAGAAAGGAGAACCGCTCC 2800
CTCAGCCACCCATATGTACCATGATGTCTACATGATCATGGTCAAGTGTGCTGATGATAGACGAGATAGTGCGCCAAAGTTCCGTGAGTTGATCATCGA 2900
ATTCTCCAAATAGCCCGGAGACCCCGAGCGTACCTTGTCTATTCAGGGGATGAAAGAAATGCAATTTGCCAAAGTCTTACAGACTCCCACTTCTACCGTGGC 3000
CTGATGATGAAGAAAGCATGGACGACCTGGTGGATCCGACGAGTACCTTATCCACAGCAGGGCTTCTTACAGCAGCCCTCCACGTCACGGACTCCCC 3100
TCTGTAGCTCTCTGAGTGAACAGCAACATTTCCACCTGGCTTGCATTTGATAGAAATGGGCTGCAAGCTGTCCCATCAAGGAAGACAGCTTCTTGA 3200
GCGATACAGCTCAGACCCACAGGCGCTTGAAGTGAAGACAGCATAGACGACACTTCTCTCCAGTGCTGAAATACATAAACCAAGTCCGTTCCTCCAAAGG 3300
CCGCTGCTGCTGTGAGCAATCTGTCTATCACAATCAGCCTCTGAACCCCGGCGCCAGCAGACCCACATACAGGACCCCCACAGCACTGCACTGG 3400
GCAACCCGAGTATCTCAACAGTGTCCAGCCCACTGTGTCAACAGCACATTCGACAGCCCTGCCACTGGGCGCCAGAAAGGCGAGCCACCAATAGCT 3500
GGACACCCCTGACTACAGCAGGACTTCTTTCCCAAGGAGGCAAGCCAAATGGCATCTTTAAGGGCTCCACAGCTGAAATGCAAGATCACTAAGGGCT 3600
CGCCCAAGCAGTGAATTTATTTGGAGCATGA 3633

```

Фиг. 6A

(SEQ ID NO: 1) аминокислота дикого типа EGFR

```

MRPSGTAGAA LLALLAALCP ASRALEBKVV CQGTSNKLTQ LGTFEDHFLS 50
LQRMFNNECV VLGNNLEITYV QRNYDLSFLK TIQEVAGYVL IALNTVERIP 100
LENLQIIRGN MYYENSYALA VLSNYDANKT GLKELPMRNL QEILHGAVERF 150
SNNPALCNVE SIQWRDIVSS DFLSNMSMDF QNHLGSCQKC DPSCPNGSCW 200
GAGEENCQKL TKIICAQCCS GRRCRKSPSD CCHNQCAAGC TGPRESCLV 250
CRKFRDEATC KDTCPPLMLY NPTTYQMDVN PEGKYSFGAT CVKRCPRNV 300
VTDHGSCVRA CGADSYEMEE DGVKCKKCE GPCRKVCNGI GIGEFKDSLS 350
INATNIKHFV NCTSIISGLD ILPVAFRGDS FTHTPPLDPQ ELDILKTVKE 400
ITGFLLIQAW PENRTDLHAF ENLEIIRGRT KQHGFSLAV VSLNITSLGL 450
RSLKEISDGD VIISGNKNLC YANTINWKKL FGTSGQKTKI ISNRGENSCK 500
ATGQVCHALC SPEGCWGPPEP RDCVSCRNV RGRBCVDKCK LLEGEPRFV 550
ENSECIQCHP ECLPQAMNIT CTGRGPDNCI QCAHYIDGPH CVKTCFAGVM 600
GENNTLVWKY ADAGHVCHLC HPNCTYGCTG PGLEGCPYNG FKIPSIATGM 650
VGALLLLLVV ALGIGLFMR RHLVRRKTLR RLLQERELVE PLTPSGEAPN 700
QALLRILKET EFKIKVLGS GAFGTVYKGL WIPEGEKVKI PVAIKELREA 750
TSPKANKKIL DEAYVMASVD NPHVCRLGI CLTSTVQLIT QLMFPGCLLD 800
YVREHKDNIG SQYLLNWCVQ IAKGMNLYED RRLVHRDLAA RNVLVKTPQH 850
VKITDFGLAK LLGAEKEKYH AEGGKVPKWK MALESILHRI YTHQSDVWSY 900
GVTVWELMTF GSKPYDGIPA SEISSILEKG ERLPQPPICT IDVYIMVVKC 950
WMIDADSRPK FRELIIEFSK MARDPQRYLV IQGDERMHL PPTDSNFYRA 1000
LMDEEDMDV VDADEYLIPO QGFFSSPSTS RTPLLSLSA TSNNSTVACI 1050
DRNGLQSCPI KEDSFLQRY S DPTGALTED SIDDTFLEVP EYINQSVPKR 1100
PAGSVQNPVY HNQLNLPAP RDPHYQDPHS TAVGNPEYLN TVQPTCVNST 1150
FDSFAHWAQK GSHQISLDNP DYQQDFFPKE AKPNGIFKGS TAENAELYRV 1200
APQSSEFIGA 1210

```

Фиг. 6B

(SEQ ID NO: 41) КДНК EGFR (L688P)

```

ATGCGACCTCCGGGAGCGCGGCGAGCGCTCTGGCGCTGCTGCGCTGCTGCGCGGAGTGGCGCTCTGGAGGAAAAAGAAAGTTTGGCAAGGCA 100
CGAGTAACAAGCTCAGCACTTGGGCACTTTGAAGATCATTTCTCAGCCCTCAGAGGATGTTCAATAACTGTGAGGTGGTCTTGGGAATTTGGAAT 200
TACCTATGTGAGAGGAATATGATCTTCTCTTCTTAAAGACCATCCAGAGGAGTGGTGGTATGTCTCATTTGCCCTCAACACAGTGGAGGCAATTTCT 300
TTGGAAAACTCGAGATCATCAGAGGAATATGATCTTCTTAAAGAAATTTCTTATGCGCTTAGCAGTCTTATCTAATCATGATGCAAAATAAACCGGACTGAGG 400
AGCTGCCCATGAGAAATTTACAGGAAATCTGCTGATGGCGCGCTGGCGGTTCAGCAACAACTGCGCTGTCAGCAAGCTGGAGAGCATCCAGTGGCGGGACAT 500
AGTCAGCAGTGACTTTCTTCCAGCAATGTGATGGACTTCCAGAACCACTGGGCGAGCTGCCAAAGTGTGATCCAAAGCTGTCCTCAATGGGAGTGTCTGT 600
GGTGAGGAGAGGAACTGCCAGAACTGACCAAAATCATCTGTGCCCAAGCACTGCTGCGCGCTGCTGCGGCAAGTCCCCCAGTGATCTGTGCCACA 700
ACCAGTGTGTGAGGCTGACAGGCGCGCGGAGAGCGACTGCTGTGCTGCGCAAAATTCGAGAGCGAAGCCACGTGCAAGGACACTGCGCCCCACT 800
CATGCTCTACACCCACACCTGACAGATGGATGTGAACCCCGAGGCGCAATATCAGCTTTGGTGCCACTGCGGTGAAGAAAGTGTGCCCTAATATGTG 900
GTGACAGATCAGGCTGCTGCGCGCTGCGGCGCTGCGAGCACTATGAGATGAGGAGAGCGCGCTTCCGCAAGTGTGAAGAAAGTGGAGGCGCTTGGC 1000
GCAAAAGTGTGAAGGATAGGTATGTGAATTTAAAGACTCACTCTCATAAATGCTACGAATATTAAGCACTTCAAAAGTGTGACCTTCCATCAGTGG 1100
CGATCTCCACATCTTCCGCGTGGCATTTAGGGGTGACTCTTCAACACATCTCTCTGATCCACAGGAATCTGGATATTTCTGAAAAACCTTAAAGGAA 1200
ATCAGAGGTTTCTGATGATCAGGCTTGGCTGAAACAGGAGGAGCTGCTGATGCTTGGAGAACCTAGAGAACTCAACCGCGCAGGACCAAGCAACTG 1300
GTGAGTTTCTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT 1400
AAATTTTGTCTATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT 1500
GCCACAGGCGAGTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1600
AATGCTGGAAGTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1700
GAACATCAGCTGACAGAGCGGAGCAAGCAACTGTATCAGTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1800
GGAGAAACAAACCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 1900
AAGGCTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2000
CATGCGAAGGCGCGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2100
CAAGCTCTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2200
AAGGCTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2300
CAGCTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2400
TATGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2500
TGCACCGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2600
AGAATACCATGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2700
GGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2800
CTCAGCCACCATGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2900
ATCTCTCAAAATGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 3000
CTGATGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 3100
TCTGAGCTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 3200
TCTGAGCTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 3300
CCGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 3400
GCAACCCGAGTATCTCAACACTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 3500
GGCAACCCGAGTATCTCAACACTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 3600
GCGCCACAAAGCAGTGAATTTATTTGAGCATGA 3633

```

Фиг. 6C

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

```

MRPSGTAGAA LLALLAALCP ASRALEBKVV CQGTSNKLTQ LGTFEDHFLS 50
LQRMFNNECV VLGNNLEITYV QRNYDLSFLK TIQEVAGYVL IALNTVERIP 100
LENLQIIRGN MYYENSYALA VLSNYDANKT GLKELPMRNL QEILHGAVERF 150
SNNPALCNVE SIQWRDIVSS DFLSNMSMDF QNHLGSCQKC DPSCPNGSCW 200
GAGEENCQKL TKIICAQCCS GRRCRKSPSD CCHNQCAAGC TGPRESCLV 250
CRKFRDEATC KDTCPPLMLY NPTTYQMDVN PEGKYSFGAT CVKRCPRNV 300
VTDHGSCVRA CGADSYEMEE DGVKCKKCE GPCRKVCNGI GIGEFKDSLS 350
INATNIKHFV NCTSIISGLD ILPVAFRGDS FTHTPPLDPQ ELDILKTVKE 400
ITGFLLIQAW PENRTDLHAF ENLEIIRGRT KQHGFSLAV VSLNITSLGL 450
RSLKEISDGD VIISGNKNLC YANTINWKKL FGTSGQKTKI ISNRGENSCK 500
ATGQVCHALC SPEGCWGPPEP RDCVSCRNV RGRBCVDKCK LLEGEPRFV 550
ENSECIQCHP ECLPQAMNIT CTGRGPDNCI QCAHYIDGPH CVKTCFAGVM 600
GENNTLVWKY ADAGHVCHLC HPNCTYGCTG PGLEGCPYNG FKIPSIATGM 650
VGALLLLLVV ALGIGLFMR RHLVRRKTLR RLLQERELVE PLTPSGEAPN 700
QALLRILKET EFKIKVLGS GAFGTVYKGL WIPEGEKVKI PVAIKELREA 750
TSPKANKKIL DEAYVMASVD NPHVCRLGI CLTSTVQLIT QLMFPGCLLD 800
YVREHKDNIG SQYLLNWCVQ IAKGMNLYED RRLVHRDLAA RNVLVKTPQH 850
VKITDFGLAK LLGAEKEKYH AEGGKVPKWK MALESILHRI YTHQSDVWSY 900
GVTVWELMTF GSKPYDGIPA SEISSILEKG ERLPQPPICT IDVYIMVVKC 950
WMIDADSRPK FRELIIEFSK MARDPQRYLV IQGDERMHL PPTDSNFYRA 1000
LMDEEDMDV VDADEYLIPO QGFFSSPSTS RTPLLSLSA TSNNSTVACI 1050
DRNGLQSCPI KEDSFLQRY S DPTGALTED SIDDTFLEVP EYINQSVPKR 1100
PAGSVQNPVY HNQLNLPAP RDPHYQDPHS TAVGNPEYLN TVQPTCVNST 1150
FDSFAHWAQK GSHQISLDNP DYQQDFFPKE AKPNGIFKGS TAENAELYRV 1200
APQSSEFIGA 1210

```

Фиг. 6D

(SEQ ID NO: 40) κДНК EGFR (Q701H)

ATGCGACCTCCGGGACGCGCGGGGCGAGCGCTCTGGCGCTGCTGGCTGCGCTCTGCCCGCGAGTCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGTTTGCCAAAGGCA 100
 CGAGTAACAAAGCTCAGCGAGTTGGGCACTTTTGAAGATCATTTTCTCAGCCTCCAGAGGATGTTCAATAACTGTGAGGTGGTCCCTTGGAAATTTGGAAT 200
 TACCTATGTGCAGAGGAATTTATGATCTTCTCTTAAAGACCATCCAGGAGGTGGTGGTTATGTCTCTATTCGCCCTCAACACAGTGGAGCGAATTCCT 300
 TTGGAACCACTGCAGATCATCAGAGGAATATGTACTACGAAATATCCCTATGCCTTAGCAGTCTTATCTAACTATGATGCAATATAAACCGGACTGAAG 400
 AGCTGCCCATGAGAAATTTACAGGAATCTGTCATGGCGCTGCGGTTTCAGCAACAACCTGCCCTGTGCAACTGGAGAGCATCCAGTGGCGGGACAT 500
 AGTCAGCAGTGACTTTCTCAGCAACATGTGCGATGGACTTCCAGAACACCTGGGCGAGTGCCTGCAAAAGTGTGATCCAAAGCTTCCCAATGGGAGCTGCTGG 600
 GGTGCAGGAGAGGAGAACTGCCAGAACTGACCAAAATCATCTGTGCCAGCAGTGTCTCGGGGCGCTGCCGTGGCAAGTCCCCAGTGAAGTCTGCCACA 700
 ACCAGTGTGCTGCAGGCTGCACAGGCCCCCGGAGAGCGCACTGCTTGGTCTGCCGCAAAATTCGAGAGCAAGCCACGTGCAGAGGACACCTGCCCCCACT 800
 CATGCTCTACACCCACACGTACAGATGGATGTGAACCCGAGGGCAAAATACAGCTTTGGTGCCACCTGCGTGAAGAAGTGTCCCGTAAATTTATGTG 900
 GTGACAGATCAGGCTCTGCTGCTCCGAGCTGTGGGGCCGACAGCTATGAGATGGAGGAAGACGGCTCCGCAAGTGTAAAGTGCAGAGGCTTGGC 1000
 GCAAGTGTGTAACGGAATAGGTATTTGGTGAATTTAAAGACTCACTCTCCATAAATGCTACGAATATTAAACACTTCAAAACTGCACCTCCATCAGTGG 1100
 CGATCTCCACATCTCTGCCGCTGCGCTTTAGGGGTGACTCTCTACACATACTCTCTCTGGAATCCACAGGAATGGATATTCTGAAACCCGTAAAGGAA 1200
 ATCAGAGGTTTGTGCTGATTGAGCTTGGCTGAAACACAGGACGACCTCCATGCTCTTGGAGAACCTAGAAATCATACGCGGAGGACCAAGCAACATG 1300
 GTCAGTTTCTCTTGCAGTCTGTCAGCTGAACATAACATCTTGGGATACGCTCCCTCAAGGAGATAAGTATGGAGATGTGATAATTTAGGAAACAA 1400
 AAATTTGTCTATGCAAAATCAATAAATGGAACAACTGTTTGGGACCTCCGCTCAGAAACCAAAATTTAAGCAACAGAGGTGAAACAGCTGCAAG 1500
 GCCACAGGCGCAGGTCTGCCATGCTTGTGCTCCCCGAGGGCTGCTGGGGCCCGAGGCCAGGAGTGCCTCTTGGCGGAATGTACGCCGAGGCGAGGG 1600
 AATGCTGGGCAAGTGCAGGCTTCTGGAGGGTGAGCCAAAGGAGTTTGTGGAGAACTCTGAGTGCATACAGTGCCACCCAGAGTGCTGCTCCAGGCCAT 1700
 GAACATCACTGCACAGGAGCGGGGACCAAGCACTGTATCCAGTGTGCCAATACATTTGAGCGGCCCTGCGTCAAGAGCTGCGTCAAGAGGAGTCAAG 1800
 GGAGAAACCAACACCTTGTGAGAGTACGACAGCGCGGCTATGTGCTCCACTGTGCTCAAACTGCACCTACGATGAGTGCAGTGGGCGAGGCTTGT 1900
 AAGCTGTCTCAACGAATGGGCTTAAGATCCCGTCCATCGCCACTGGGATGAGTGGGGGCCCTCTCTCTGCTGCTGGTGGTGGGCTGGGCTCTT 2000
 CATGCGAAGGCGCCACATCGTTCGGAAGCGCACGCTGCGGAGGCTGCTGCAGGAGAGGAGCTTGTGGAGCTCTTACACCCAGTGGAGAGCTCCCAAC 2100
 CACGCTCTCTTGAAGACTTGAAGGAACTGAATTCAAAAGATCAAGTGTGGGCTCCGGTGCCTGCGGACCGGTGATAGGAGCTCTGGATCCAG 2200
 AAGGTGAGAAAGTTAAATTTCCGCTGCTATCAAGGAATTAAGAGAGCAACATCTCCGAAAGCAACAAGGAATCTCTGATGAGAGCTTCCGATGGC 2300
 CAGCGTGAGCAACCCACGCTGTGCGGCTGCTGGGCTATGCTCACTCACTTCCGCTGCAACTCATACGAGCTCATGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG 2400
 TATGCTCGGGAAACAAAGACAAATTTGGCTCCAGTACCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG 2500
 TGCACCGGACCTGGCAGCCAGGAACGTAAGTGTGAAACACCGCAGCATGTCAAGATCACAGATTTTGGGCTGGCCAACTGCTGGGTGCGGAAGAGAA 2600
 AGAATACCATGCAGAGGAGGCAAGTGTCTATCAAGTGGATGGCATTTGGAATCAATTTTACACAGAATCTATACCCACAGAGTGTCTGGAGCTAC 2700
 GGGGTGACCGCTTGGGAGTTGCTG 2800
 CTCAGCCACCATATGTACCATCTGCTATGAT 2900
 ATTCTCCAAATGGGCGGAGACCCCGGCTTGTCTATTCAGGCGGATGAAAGAAATGCAATTTTGCCAACTCTACAGACTTCTACCTGCTGCC 3000
 CTGATGGATGAAGAAGATGAGACGACGTGGTGGATGCCAGCAGTACCTCATCCACAGCAGGGCTTCTTCAGCAGCGCTTCCACGTCAGGAGTCCCC 3100
 TCTGAGCTCTCTGAGTGCAACACCAACAAATTCACCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG 3200
 GCGATACAGCTCAGACCCACAGGCGCTTGAAGTGGAGCAGCATAGACAGACACTTCTCCAGTGGCTGAATACATAAACCAGTCCCTTCCCAAAAG 3300
 CCCGCTGGCTCTGTGCAATCTGTCTATCACTACAGCTCTGAACCCCGCGCCAGCAGAGACCCACACTACAGGAGCCCAACAGCACTGCAAGTGG 3400
 CCAACCCGAGTATCTAACACTGTCAGCCACCTGTGTCAACGACCATTCGACAGCCTGCTGCCACTGGGCGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAG 3500
 GGACAAACCTGACTACGAGGAGCTTCTTTCCAAAGGAAGCCAAAGCCAAATGGCATCTTTAAGGGCTCCACAGTGAATAATGCAATACCTAAGGCT 3600
 CGCCCAAAAGCAGTGAATTTATGGAGCATGA 3633

Фиг. 6Е

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

MRPSGTAGAA LLALLAALCP ASRALEEKV CQGTSNKLTQ LGTFEDHFLS 50
 LQRMFNNEV VLGNLEITYV QRNYDLSFLK TIQEVAGYVL IALNTVERIP 100
 LENLQITIRGN MYEENSVALA VLSNYDANKT GLKELPMRNL QEILHGAVRF 150
 SNNPALCNVE SIQWRDIVSS DFLSNMSMDF QNHLGSCQKC DPSCPNGSCW 200
 GAGEENCQKL TKLICAQCS GRCRGKSPSD CCHNQCAAGC TGPRESDCLV 250
 CRKFRDEATC KDTCPPLMLY NPTTYQMDVN PEGKYSFGAT CVKKCPRNY 300
 VTDHMGSCVRA CGADSYRMEY DGVKCKCKCE GPCRKVCNGI GIGEFKDSL 350
 INATNIKHFK NCTSIISGLH ILPVAFRGDS FTHTPPLDPQ ELDILKTVKE 400
 ITGFLLIQAW PENRTDLHAF ENLEIIRGRT KOHQQFSLAV VSLNITSLGL 450
 RSLKEISDGD VIISGNKNLC YANTINWKKL FGTSGQKTKI ISNRGENSCK 500
 ATGQVCHALC SPEGCWGPPEP RDCVSCRNVS RGRBCVDKCK LLEGEPREFV 550
 ENSECIQCHP ECLPQAMNIT CTGRGPDNCI QCAHYIDGPH CVKTCPAGVM 600
 GENNTLVWKY ADAGHVCHLC HPNCTYGTG PGLBGCPTNG PKIPSIATGM 650
 VGALLLLLVV ALGTGLFMRR RHIVRKRLR RLLQERELVE PLTPSGEAPN 700
 HALRLILKET EFKKIKVLGS GAFGTVYKGL WIPGEKVKI PVAIKELREA 750
 TSPKANKELL DEAYVMASVD NPHVCRLLGI CLTSTVQLIT QLMPPGCLLD 800
 YVREHKDNIG SQYLLNWCVO IAKGMNYLED RRLVHRDLAA RNLVLRTPQH 850
 VKITDFGLAK LLGAEKEYH AEGGKVPKWK MALESILHRI YTHQSDVWSY 900
 GVTVWELMTF GSKPYDGIPA SEISSILEKG ERLPQPPCT IDVYIMVVK 950
 WMIDADSRPK FRELTIEFSK MARDEPQRYLV IQGDERMHL PPTDSNFYRA 1000
 LMOEDMDDV VDADEYLIPO QGFFSSPSTS RTPLLSLSLA TSNNSTVACI 1050
 DRNGLQSCPI KEDSFLQYS SDPTGALTED SIDDFTLPVP EYINQSVKPR 1100
 PAGSVQNPVY HNQPLNPAPS RDPHYQDPHS TAVGNPEYLN TVQPTCVNST 1150
 FDSFAHWAQK GSHQISLDNP DYQDFFPK AKPNGIFKGS TAENAEYLRV 1200
 APQSSEFIGA 1210

Фиг. 6F

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

ATGCGACCCCTCCGGGACGGCCGGGGCAGCGCTCCTGGCGCTGCTGGCTGCGCTCTGCCCGGCGAGTCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGTTTGCCAAGGCA 100
 CGAGTAACAAGCTCACGCAGTTGGGCACTTTTGAAGATCATTTCTCAGCCTCCAGAGGATGTTCAATAACTGTGAGGTGTTCCCTTGGGAATTTGGAAAT 200
 TACCTATGTGCAGAGGAATTTATGATCTTTCTCTTTAAAGACCATCCAGGAGGTGGCTGGTTATGTCTCTCATTTGCCCTCAACACAGTGGAGCGAATTCCT 300
 TTGGAAAAACCTGCAGATCATCAGAGGAATATGTACTACGAAATATCCTATGCTTAGCAGTCTTATCTAACTATGATGCAAAATAAAACCGGACTGAAGG 400
 AGTGTCCCATGAGAAATTTTACAGGAATTCCTGCATGGCGCCCTGGCGTTTCAGTCAACACACCTGCCCTGTGCAACGTGGAGAGCATCCAGTGGCGGCAT 500
 AGTCAGCAGTGACTTTCTCAGCAACATGTCGATGGACTTCCAGAACCACTGGGCGAGTGCCTCAAAAGTGTGATCCAAGCTGTCCCAATGGGAGCTGCTGG 600
 GGTGCAGGAGAGGAGAACTGCCAGAAATGACCAAAATCATCTGTGCCAGCAGTGTCTCCGGGCGCTGCCGTGGCAAGTCCCCAGTGAAGTCTGCTCCACA 700
 ACCAGTGTCTGCAGGCTGCACAGGCCCCCGGGAGAGCGACTGCTGGCTTGGCTGCGCAAAATTCAGAGACGAAGCCACGTGCAAGGACACCTGCCCCCACT 800
 CATGCTCTACAACCCACCACTGACAGATGGATGTGAACCCCGAGGGCAAAATACAGCTTTGGTGCCACCTGCGTGAAGAAGTGTCCCGTAAATATATGTG 900
 GTGACAGATCACGGCTCGTGGCTCCGAGCCTGTGGGCGCGACAGTATGAGATGGAGGAAGACGGCGTCCGCAAGTGTAAAGAAGTGGCAAGGGCCTTGCC 1000
 GCAAGTGTGTAAACGAATAGGTATTTGGTGAATTTAAAGACTCAGTCTCCATAAATGCTACGAATATTAACACTTCAAAAAGTGCACCTCCATCAGTGG 1100
 CGATCTCCACATCTGCGGCTGGCATTTAGGGGTGACTCTTCCACATACCTCTCTCTGGATCCACAGGAAGTGGATATTTCTGAAAACCGTAAAGGAA 1200
 ATCACAGGGTTTGTGCTGATTCAGGCTTGGCTGAAAACAGGACCGGACCTCCATGCTCTTGGAGAACCTAGAAATCATACCGCGGAGGACCAAGCAACATG 1300
 GTCAGTTTCTCTTGCAGTCTGTCAGCTTGAACATACATCTTGGGATTAACGCTCCCTCAAGGAGATAAGTGAATGGAGATGTGATTAATTTACAGGAACAA 1400
 AAATTTGTGCTATGCAAAATCAATAAAGTGGAAAAAAGTGTGGGACCTCCGGTCAAGAACCAAAATTTAAGCAACAGAGGTGAAAACAGCTGCAAG 1500
 GCCACAGGCCAGGCTGTCCATGCTTGTGCTCCCGGAGGGCTGTGGGCGCGGAGCCAGGAGTGCCTCTCTGCGGAAATGTACGCCGAGGCGAGG 1600
 AATGCGTGGACAAGTGCAGCTTCTGGAGGGTGAAGCAAGGGAGTTTGTGGAGAACTCTGAGTGCATACAGTGCACCCAGAGTGCCTGCTCAGGCCAT 1700
 GAACATCACTGCACAGGACGGGACAGCAAACTGTATCCAGCTTGGCTGCGCAAAATTCAGTTGACCGGCCCACTGCGTCAAGAGTCTGCCCGGAGGATCATG 1800
 GGAGAAAAACACCTGCTGGAAGTACGAGAGCGCGGCTATGTGTCCACCTGTGCCATCCAAACTGCACCTACGGATGCACTGGGGCAGGCTCTTG 1900
 AAGGCTGTCTCAACGAATGGCTTCAAGATCCGCTCATCGCACTGGGATGGTGGGCGCCCTCTCTTGTCTGTGTGTGGCTGGGGATCGGCTCTT 2000
 CATGCGAAGGCGCCACATCTGTCGAAGCGCAGCGTGGCGGAGGCTGCTGCAGGAGAGGGAGCTTGTGGAGCCTCTTACACCCAGTGGGAGAGCTCCCAAC 2100
 CAAGCTCTCTTGAGAGCTTTGAAGGAACTGAATTCAAAAGATCAAAAGTGTGGGCTCCGGTCCGCTTCGGCACGGTGTATGAAGGAGCTCTGGAATCCAG 2200
 AAGGTGAGAAAGTTAAATTTCCGCTATCAAAACATCTCCGAAAGCAACAGGAAATCTCTCGATGAAGCCTACGTGATGGCGGAGGACCAACCC 2300
 CCAGCTGTCCCGCTGTGCGGCTATGCTCAGCTCCACCGTGCAGCTACAGCAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2400
 AAAGCAATATTTGGCTCCAGTACCTGCTCAACTGGTGTGTGAGATGCTGCAAGGGGATGAACCTACTTGGAGGACCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2500
 CAGCCAGGAACTGCT 2600
 AGGAGGCAAGTGCCTATCAAGTGGATGGCATTTGAATCAATTTTACACAGAACTCTATACCCACAGAGTGTATGCTGGAGCTACGGGGTGAAGCTTTGG 2700
 GAGTTGATGACCTTTGGATCCAGGATATGACGGAATCCCTGCCAGCGAGATCTCTCCATCCTGGAGAAAGGAGAACGCTCCCTCAGCCAGCCATAT 2800
 GTACCATCGATGCTTACATGATCATGGTCAAGTGTGAGATGATAGACGAGATGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2900
 CCGAGACCCCGAGCTACCTTGTCTATTCAGGGGATGAAGAATGATTTGCAAGTCTTCCAGAGCTTCCAGCTTCTTACCTGCTGATGATGAAGA 3000
 GACATGGAGCAGCTGGTGGATGCCAGGAGTACCTCATCCACAGCAGGGCTCTCTCAGCAGCCCTCCACGTCACGGACTCCCTCCTGAGCTCTCTGA 3100
 GTGCAACAGCAACATTTCCACCGTGGCTTGCATGATAGAAATGGGCTGCAAGCTGTCCCATCAAGGAAGACAGCTCTCTGAGCGGATACAGCTCAGA 3200
 CCCACAGGCGCTTTGACTGAGGAGAGCATAGACGACACCTTCTCCAGTGCCTGAATACATAAACAGTCCCGTTCCCAAAAGGCGGCTGCTGCTGCTGCT 3300
 CAGAACTCTGTCTATCAATCAGCTCTGAACCCCGCGCCAGCAGAGACCCACACTACAGGACCCCCACAGCAGTGCAGTGGGCAACCCCGAGTATC 3400
 TCAACACTGTCCAGCCACCTGTGTCAACAGCAGATTCGACAGCCCTGCCCACTGGGCGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAG 3500
 CCAGCAGGACTTCTTTCCCAAGGAAGCCAGGCCAAATGGCATCTTTAAGGGCTCCACAGCTGAAAATGCAGAAATACCTAAGGGTGCGCCCAAGCAGT 3600
 GAATTTATTTGGAGCATGA 3618

Фиг. 6G

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

MRPSGTAGAA LLALLAALCF ASRALEEKV CQGTSNKLTQ LGTFEDHFLS 50
 LQRMFNCEV VLGNLEITYV QRNYDLFLK TIQEVAGYVL IALNTVERIP 100
 LENLQIIRGN MYEENSIALA VLSNYDANKT GLKELPMRNL QEILHGAVRF 150
 SNNPALCNVE SIOWRDIVSS DFLSNMMSDF QNHLGSCQKC DPSCPNGSCW 200
 GAGEENCQKL TKIICAQCCS GRCRGKSPSD CCHNQCAAGC TGPRESDECLV 250
 CRKFRDEATC KDTCPPLMLY NPTTYQMDVN PEGKYSFGAT CVKCPRNYV 300
 VTDHSGCVRA CGADSYEMEE DGVRKCKKCE GPCRKVCNGI GIGEFKDSLS 350
 INATNIKHFK NCTSIISDLH ILPVAFRGDS FTHTPELDPO ELDILKTVE 400
 ITGFLLIQAW PENRTDLHAF ENLEIIRGRT KQHGFSLAV VSLNITSLGL 450
 RSLKEISDGD VTISGNKNLC YANTINWKKL FGTSGQKTKI ISNRGENSCK 500
 ATGQVCHALC SPEGCWGPPEP RDCVSCRNVS RGRECVDKCK LLEGEPRFV 550
 ENSECIQCHP ECLPQAMNIT CTGRGPDNCT QCAHYIDGPH CVKTCFAGVM 600
 GENNTLLVWY ADAGHVCHLC HFNCTYGCCTG PGLGECPTNG PKIPSIATGM 650
 VGALLLLLVV ALGIGLFMR RHIVRKRTL RLLQERELVE PLTPSGEAPN 700
 QALLRLKET EFKKIKVLGS GAFGTIVYKL WIPEGEKVKI PVAIKTSPKA 750
 NKEILDYAV MASVDNPHVC RLGLICLTST VQLITQLMPF GCLLDYVREH 800
 KDNIGSQYLL NWCVQIAKGM NYLEDRLVH RDLAARNVLV KTPQHVKITD 850
 FGLAKLGAZ EKEYHAEGGK VPIKWMALLES ILHRIYTHQS DVWSYGVTVW 900
 ELMTFGSKPY DGIPASEISS ILEKGERLPQ PPICTIDVYM IMVKCWMIDA 950
 DSRPKFRELI IEFKMKARDP QRYLVIQGD RMHLPSPTDS NFYRALMDEE 1000
 DMDVVDAD EYLIPOQGFSS SPSTSRTPLL SLSATSNNNS TVACIDRNL 1050
 QSCPIKEDSF LQRYSSDPTG ALTEDSIDDT FLVPVEYINQ SVPKRPAGSV 1100
 QNPVYHNQPL NPAPSRDPHY QDPHSTAVGN PEYLNVTQPT CVNSTFDSFA 1150
 HWAQKGSQHI SLDNPDYQD FFPKEAKPNG IPKGSTAENA EYLRVAPQSS 1200
 EFIGA 1205

Фиг. 6H

(SEQ ID NO: 43) КДНК EGFR (K745N)

ATGCGACCTCTCGGACGGCCGGGCGAGCGCTCCCTGGCGCTGCTGGCTGCGCTCTGCCCGGCGAGTCCGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGTTTGCCAAAGGCA 100
 CGAGTAACAAGCTCACGCGATTGGGCACTTTTGAAGATCATTTTCTCAGCCTCCAGAGGATGTTCAATAACTGTGAGGTGGTCTTGGGAATTTGGAAAT 200
 TACCTATGTGCGAGAGGAATATGATCTTCTCTTAAAGACCATCCAGGAGGTGGCTGGTTATGTCTCATTTGCCCTCAACACAGTGGAGCGAATTCCT 300
 TTGGAAAACCTCGAGATCATCAGAGGAATATGATCTTAAAGAAATTCCTATGGCTTAGCAGTCTTATCTAACTATGATGCAAAATAAACCCGGACTGAAGG 400
 AGCTGCCCATGAGAAATTTACAGGAAATTCCTGATGGCGGCTGGCGTTGAGCAACAACCTGCCCTGTGCAACGTGGAGAGCATCCAGTGGCGGGACAT 500
 AGTCAGCAGTGCATTTCTCAGCAACATGTCTGATGGACTCCAGAACCACTGGGCGAGTGCACAAAGTGTGATCCAAAGCTGTCCCAATGGGAGCTGCTGG 600
 GGTCAGGAGAGGAGAACTGCCAGAACTGACCAAAATCATCTGTGCGCCAGCAGTGTCCCGGCGCTGCCGTGGCAAGTCCCGCAGTGACTGTGTCACA 700
 ACCAGTGTGCTCAGGCTGCGACAGGCCCCGGGAGAGCGACTGCTGGTCTGCCCAAAATTCAGAGACGAAGCCACGTGCAAGGACACCTGCCCCCACT 800
 CATGCTCTACACCCCAACCTACCTACGATGGATGTGAACCCCGAGGGCAATACAGCTTTGGTGGCCACTGCCGTGAAGAGTGTCCCGCTAATTTATGTG 900
 GTGACAGATCACGCGCTGCTCGTCCGAGCCTGTGGGGCCGACAGCTATGAGATGGAGGAAGCGGCTGCCCAAGTGTAAAGAGTGGGAAGGCGCTTGGC 1000
 GCAAGTGTGTAGCGAATAGGTATTTGGTGAATTTAAAGACTCACTCTCCATGAATGTACGAAATTTAAACACTTCAAAACCTGCACCTCCATCAGTGG 1100
 CGAATCTCCACATCTGCCGCTGGCATTTAGGGGTGACTCTTCAACATACTCTCTCTGATCCACAGGAAGTGAATATTTGAAAACCGTAAAGGAA 1200
 ATCAGAGGTTTTCCTGATTCAGGCTTGGGCTTGAAGAACAGGAGGAGCTCCATGCTTTGAGAACCTAGAAATTCATACCGCGCAGGACCAAGCAACATG 1300
 GTCAATTTCTCTGCAAGTCTGAGCCTGGAACATAACATCTTTGGGATTAGCTCTCCCTCAGGAGATAGTGTATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT 1400
 AAATTTCTGCTATGCAATACATAAACTGGAAGAACTGTTTGGGACCTTCCGCTCAGAAACCAAAATTTAAGCAACAGAGTGAAACAGCTGCAAG 1500
 GCGACAGGCGCAGGCTTCCATGCTTGTGCTCCCGGAGGCTGCTGGGGCCCGGAGCCAGGAGCTGCGCTCTTGGCGGATGTGACGCGACGCGAGG 1600
 AATGCTGTGACAACTGCAAGCTTCTGGAAGGTGAGCGAAGGAGTTTCTGAGAACTCTGAGTGCATACAGTGCACCCAGAGTGTGCTTACGCGCAT 1700
 GAACTACCTGCAACAGGACGAGACAGCAACTGTATCCAGTGTGCGGCCCCACTGCTCAAGACCTGCCCGGCGAGGAGTCAATG 1800
 GGAGAAACCAACCTCTGTCTGGAAGTACGACAGCGCGGCTCATGTGTGCACTGTGCTCATCCAACTGCACCTACGAGTACCTGAGGCGAGGCTTGG 1900
 AAGGCTCTCAAGCAAGAGGCTTAAGATTCCTGCTCAGCTGCGGAGGCTGCTCTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2000
 CATGCGAAGGCGCCACATCTGCTGGAAGGCGACCTGCGGAGGCTGCTGCAAGAGAGGAGCTTGTGAGGAGCTTCTACACCCAGTGGAGAGCTTCCAAAC 2100
 CAGCTCTCTTGAAGATCTTGAAGGAACTGAAATTCAGAAAGATCAAGATCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT 2200
 AAGGTGAGAAATTAAGATTCCTGCT 2300
 CAGCTGGAACACCCCACTGTGCT 2400
 TATGCTCCGGGACACAGAGCAATATGCT 2500
 TGCAACCGGACCTGCGAGGCGAGGAGCT 2600
 AGAATACCATCTGAGAGGAGGCAAGGCT 2700
 GGGGTGAGCTTGGGAGGTGATGCT 2800
 CTCAGGACCCCATATGTAACCATGATGCT 2900
 ATCTCCCAAAATGCGCGGAGAGGCGGCT 3000
 CTGATGAGTGAAGAGACATGGACGAGCT 3100
 TCTGAGCTCTGAGTGCACACGACCAATTCACCTGCT 3200
 GCGATACAGTGAAGAGACATGGACGAGCT 3300
 CCGGCT 3400
 GCAACCCGAGTATCTCAACACTGCT 3500
 GGACAACTCTGCT 3600
 GCGCCACAAAGAGTGAATTTTATGGAGCATGA 3633

Фиг. 61

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

MRPSGTAGAA LLALLAALCP ASRALEEKV CQGTSNKLQ LGTFEDHFLS 50
 LQRMFNNECEV VLGNLEITYV QRNYDLSTLK TIQEVAGYVL IALNTVERIP 100
 LNNLQIIRGN MYEENSALA VLSNYDANKT GLKELPMRNL QEILHGAVRF 150
 SENPALCNVE SIQWRDIVSS DFLSNMSMDF QNHLGSCQKC DPSCPNGSCW 200
 GAGEENCQKL TKIICAQCCS GRCRGKSPSD CCHNQCAAGC TGPRESDCLV 250
 CRKFREDEATC KDTCPPLMLY NPTTYQMDVN PBGKYSPGAT CVKKCPRNVY 300
 VTDHSGCVRA CGADSYEMEE DGVRKCKKCE GPCRKVCNGI GIGEFKDSLS 350
 INATNIKHFK NCTSIGDLH ILPVAFRGDS FHTPPPLDPQ ELDILKTVE 400
 ITGFLLIQAW PENRTDLHAF ENLEIIRGT KQHQQFSLAV VSLNITSLG 450
 RSLKETISGD VIISGNKNC YANTINWKKL FGTSGQKTKI ISNRGENSCK 500
 ATGQVCHALC SPEGCWGPEP RDCVSCRNVS RGRECVDKCK LLEGEPPREFV 550
 ENSECICQHP ECLPQAMNIT CTGRGPDNCT QCAHYIDGPH CVKTCPPAGVM 600
 GENNTLVWKY ADAGHVCHLC HPNCTYGCCTG PGLEGCPNTG PKIPSIATGM 650
 VGALLLLLVV ALGIGLFMR RHIVRKRTL RLLQERELVE PLTPSGEAPN 700
 QALLRILKET EFKKIKVLGS GAFGTVYKGL WIPGEKVKI PVAINELREA 750
 TSPKANKEIL DEAYVMAVD NPHVCRLLGI CLTSTVQLIT QLMPPFGCLLD 800
 YVREHKDNIG SQYLLNWCVO IAKGMNYLED RRLVHRDLAA RNVLVKTPQH 850
 VKITDFGLAK LLGABEKEYH AEGGKVPKX MALESILHRI YTHQSDVWSY 900
 GVTVWELMTF GSKPYDGIPA SEISSILEKG ERLPQPPICT IDVVMIMVK 950
 WMIDADSRPK FRELIIEFSK MARDPQRYLV IQGDERMHLF SPTDSNFYRA 1000
 LMDEEDMDV VDAEYLIPQ QGFFSSPSTS RTPLLSSLSA TSNNSTVACI 1050
 DRNGLQSCPI KEDSFLQRY SDPTGALTED SIDDTFLEVP EYINQSVPKR 1100
 PAGSVQNPVY HNQLNPAPS RDPHYQDPS TAVGNPEYLN TVQPTCVNST 1150
 FDSPAHWAK GSHQISLNP DYQDFFPKE AKPNGIFKGS TABNAEYLRV 1200
 APQSSEFIGA 1210

Фиг. 62

(SEQ ID NO: 44) κДНК EGFR (C781R)

ATGCCACCTCCGGGACGGCCGGGCGAGCGCTCTGGCGCTGCTGGCTGCGCTCTGCCCGGCGAGTCCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGTTTGCCAAGGCA 100
 CGAGTAACAAGCTCACGCGAGTTGGGCACTTTTGAAGATCATTTTCTCAGCCTCCAGAGGATGTTCAATAACTGTGAGGTGGTCTTTGGGAATTTGGAAAT 200
 TACCTATGTGCAGAGGAATATGATCTTCTTAAAGACCATCCAGGAGGTGGCTGGTTATGTCTTCAATGCGCTCAACACAGTGGAGCGGAATTCCT 300
 TTGGAAAACCTGCAGATCATCAGAGGAAATATGTACTACGAAAATTCCTATGCTTAGCAGTCTTATCTAACATATGATGCAAAATAAACCCGGACTGAAGG 400
 AGCTGCCATGAGAAATTTACAGGAAATCCTGCATGGCCGCCGTGCGCTTCAGCAACAACCCCTGCCCTGTGCAACGTGGAGAGCATCCAGTGGCGGGACAT 500
 AGTCAGCAGTGAATTTCTCAGCAACATGTGATGGACTTCCAGAACCACTGGGCGAGCTGCCAAAAGTGTGATCCAAAGCTGTCCAAATGGGAGCTGTCTGG 600
 GGTGCGAGGAGAGGAATGCCAGAACTGACCAAAATCATCTGTGCCCAGCAGTCTCCGGGCGTGCCTGTGCAAGTCCCAAGTGCATGCTGCCACA 700
 ACCAGTGTGCTGCAGGCTGCACAGGCCCCCGGGAGAGCGACTGCCCTGGTCTGCCGCAATTCGAGACGAAGCCACGTGCAAGGACACCTGCCCGCCACT 800
 CATGCTCTACACCCACCCATACAGATGGATGTGAACCCCGAGGGCAATACAGCTTTGGTGCACCTGCGTGAAGAGTGTCCCGCTAATATATGTG 900
 GTGACAGATCACGGCTGTGCTCCGAGCTGTGGGCGGACAGTATGAGATGGAGGAAGACGGCGTCCGCAAGTGTGAAGTGGCAAGGCGCTTGGC 1000
 GCAAGTGTGTAAACGGAATAGTATTGGTGAATTTAAAGACTCACTCTCCATAAATGCTACGAATATTAACACTTCAAAAAGTGCACCTCCATCAGTGG 1100
 CGATCTCCACATCTGCGCGTGGCATTTAGGGGTGACTCTTCAACATACCTCTCTCTGGAATCCACAGGAAGTGGATATTTGAAAAACCGTAAAGGAA 1200
 ATCAGAGGTTTTTGTGATTCAGGCTTGGGCTGAAAAACAGGACGGAGCTCCATGCTTTGAGAACCTAGAAATCATACGCGCAGGACCAAGCAACATG 1300
 GTCAGTTTTCTCTTGCAGTCCGACGCTGAACATAACATCTTTGGGATACCGTCCCTCAAGGAGATAAGTGTGAGATGTGATAATTTTCAGGAAACAA 1400
 AAATTTGTGCTATGCAAAATACATAAACTGGAAAAAACTGTTTGGGACCTCCGGTTCAGAAAACCAAAATATAAGCAACAGAGGTGAAAAACAGCTGCAAG 1500
 GCCACAGGCCAGGTCTGCCATGCTTGTCTCCCGGAGGGCTGCTGGGGCCCGGAGCCAGGAGTGCCTCTTCTGCCGGAATGTGAGCCGAGGCGAGG 1600
 AATGCGTGGACAAGTGCAGCTTCTGGAGGGTGAAGCAAGGGAGTTTGTGGAGAATCTGAGTGCATACAGTGCACCCAGAGTGCCTGCTCAGGCGCAT 1700
 GAACATCACCTGCAGAGGACGGGACGACAACTGTATCTCAGTGTGGGCTGACCTTACATGTACGGCCCGCCACTGCGTCAAGACCTGCCCGGAGGATCAT 1800
 GGAGAAAAACAACCTTGTCTGGAAGTACGACAGCGCGGCGCATGTGAGCACTGTGCCATCCAACTGCACCTACGGATGCATGGGCCAGGTCTTG 1900
 AAGGCTGTCCAAACGAATGGGCTAAGATCCCGTCCATCGCCACTCGGATGGTGGGGGCCCTCTCTTGTCTGCTGGTGGTGGGCTGGGGATCGGCTCTT 2000
 CATGCGAAGGCCCACTGTCTGGAAGCGCAGCTGCGGAGGCTGCTGAGGAGGAGGAGCTTGTGAGGCTCTTACACCCAGTGGAGAGATCTCCCAAC 2100
 CAAGCTCTCTTGAAGATCTTGAAGAACTGAATTTCAAAAAGATCAAGATGCTGGGCTTCCGCTGCGCTTCCGACCGTGTATTAAGGAGCTTGGATCCGAC 2200
 AAGGTGAGAAAGTTAAAAATTCCTGCTGCTATCAAGGAATTAAGAGAGCAACATCTCCGAAAGCCAAAGGAATCTCGATGAAGCTTACGTGATGGC 2300
 CAGCGTGGACAACCCCACTGTGCGGCTGCTGGGCACTCCGCTTCACTCCACCTGCAACTCATCAGCAAGCTCATGCCCTTCGCGCTGCCCTCTGGAC 2400
 TATGTCCGGGAACAACAAGACATATTTGGCTCCAGTACCTGCTCAACTGGTGTGAGCATCGCAAGGGGATGAACCTTGGAGGACCGCTCGCTTG 2500
 TGCACCGGACCTTGCAGCCAGGAACGTACTGTTGAAAAACCCGACGATGTCAAGATCACAGATTTTGGGCTGGCCAAAGTGTGCGGTGCGGAGAGAA 2600
 AGAATACCATGCAGAAAGGAGCAAGTGCATCAAGTGGATGGCATTTGGAATCAATTTTACACAGAAATATACCCACAGAGTGTGCTGGAGCTAC 2700
 GGGGTGACCGTTTGGGAGTTGATGACCTTTGGATCCAGCCATATGACGGAATCCCTGCCAGCGAGATCTCTCCATCTCGGAGAAAGGAGAACGCTCC 2800
 CTCAGCCACCCATATGATACCTCATGTCTATCATGATCATGTTCAAGTGTGATGATAGACGAGATAGTCCGCCAAAGTTCGGTGAATGATCATCGA 2900
 ATTTCCAAAAATGGCCGAGACCCAGCGCTACCTTGTCAATTCAGGGGATGAAGAAGATGCAATTTGCCAAGTCTTACAGACTCCAACTCTTACCTGTCG 3000
 CTGATGGATGAAGAAGACATGACGACGCTGGTGGATGCCGACGAGTACCTCATCCACAGCAGGGCTTCTTACGACGCGCTCCACGCTCAGCGACTCCCC 3100
 TCCTGAGCTCTCTGAGTGCACACAGCAACAATTCACCTGGCTTGCATTGATAGAAATGGGCTGCAAAAGTGTGCCATCAAGGAAGACAGCTTCTTGA 3200
 GCGATACAGCTCAGACCCACAGGCGCTTGTACTGAGGACAGCATAGACGACACCTTCTCCAGTGCCTGAATACATAAACAGTCCGTCTCCCAAAAGG 3300
 CCCGCTGGCTCTGTGAGAACTCTGTCTATCACAATCAGCCTTGAACCCCGCGCAGCAGAGACCCACACTACCCAGGACCCCAACAGCACTGCAGTGG 3400
 GCAACCCCGAGTATCTCAACATCTGCAGCCACCTGTGTCAACAGCACTTGCAGCGCTTCCGCTGCGGCGCAGAAAGGAGCCACCAATTAAGCTG 3500
 GGACAACTCTGACTACAGCAGGACTTCTTCCCAAGGAAGCCAAATGGCATCTTTAAGGGCTCCACAGCTGAAAATGCAGAAATACCTTAAGGGT 3600
 CGCCCAACAAGCAGTGAATTTATTTGGAGCATGA 3633

Фиг. 6K

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

MRPSGTAGAA LLALLAALCP ASRALEEKV CQGTSNKLTQ LGTFEDHFLS 50
 LQRMFNNEV VLGNLEITYV QRNYDLFLK TIQEVAGYVL IALNTVERIF 100
 LENLQIIRGN MYEENSVALA VLSNYDANKT GLKELPMRNL QEILHGAVRF 150
 SNNPALCNVE SIQWRDIVSS DFLSNMSMDF QNHLGSCQKC DBSCPNGSCW 200
 GAGEENCQKL TKIICAQQCS GRCRGKSPSD CCHNQCAAGC TGPRESDCLV 250
 CRKFRDEATC KDTCPPLMLY NETTYQMDVN PEGKYSFGAT CVKKCPRNYV 300
 VTDHGSVCRA CGADSYEMEE DGVRKCKRCE GPCRKVCNGI GIGEFKDSLS 350
 INATNIKHFK NCTISGDLH ILPVAFRGDS FTHTPPLDPO ELDILKTVKE 400
 ITGFLLIQAW PENRTDLHAF RMLELIRGRT KQHGFSLAV VSLNITSLGL 450
 RSLKRIISGD VILSGNKNLC YANTINWKKL FGTSGQKTKI ISNRGENSCK 500
 ATGVQVCHALC SPEGCWGPFP RDCVSCRNVS RGRRCVDKCK LLEGEPREFV 550
 ENSECTQCHP ECLPQAMNIT CTGRGPDNCI QCAHYIDGPH CVKTCFAGVM 600
 GENNTLVWKY ADAGHVCHLC HPNCTYGCCTG PGLBGCPNG PKIPSIATGM 650
 VGALLLLLTV ALGIGLFMR RHIVRKRTL RLLQERELVE PLTFPSGEAPN 700
 QALLRLIKET EFKIKVLGS GAFGTVYKGL WIPGEKVKI EVAIKSLREA 750
 TSPKANKEL DEAYVMASVD NPHVCRLLGI RLSTVQLIT QLMFPGCLLD 800
 YVREHKDNIG SQYLLNWCQ IAKGMNYLED RRLVHRDLAA RNLVKTPOH 850
 VKITDFGLAK LLGAEKEYH AEGGKVPKW MALESILHRI YTHQSDVWSY 900
 GVTVWELMTF GSKPYDGI PA SEISSILEKG ERLPOPPICT IDVYIMVVKC 950
 WMIDADSRPK FRELLIEFSK MARDPQRYLV IQGDERMHL SPFTDSNFYRA 1000
 LMDDEEDMDV VDAEYLIPQ QGFFSSPSTS RTPLLSLSA TSNNSTVACI 1050
 DRNGLQSCPI KEDSFLQYS SDPTGALTED SIDDTFLEVP EYINQSVPKR 1100
 FAGSVQNFVY HNQPLNPAPS RDPHYQDPS TAVGNPEYLN TVQPTCVNST 1150
 FDSFAHWAQK GSHQISLDNF DYQQDFPFKE AKPNGIFKGS TAENAEYLRV 1200
 APQSSEFIGA 1210

Фиг. 6L

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

ATGCGACCCCTCCGGGACGGCCGGGGCAGCGCTCTGGCGGTGCTGGCTGCGCTCTGCCCGGCGAGTCCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGTTTGGCAAGGCA 100
 CGAGTAACAAGCTCACCGCAGTTGGGCACTTTTGAAGATCATTTTCTCAGCCTCCAGAGGATGTTCAATAACTGTGAGGTGGTCTTTGGGAATTTGGAAT 200
 TACCTATGTGAGAGGAATTTATGATCTTTCTCTTAAAGACCATCCAGGAGGTGGCTGGTTATGTCTCATTGCCCTCAACACAGTGGAGCGCAATTCCT 300
 TTGGAAAACCTGCAGATCATCAGAGGAAATATGTACTACGAAAATTCCTATGCCCTTAGCAGTCTTATCTAACTATGATGCAAAATAAAACCGGACTGAAGG 400
 AGCTGCCCATGAGAAATTTACAGGAAATTCCTGCATGGCGCGGTGCCGTTCAGCAACAACCCCTGCCCTGTGCAACGCTGGAGAGCATCCAGTGGCGGACAT 500
 AGTCAGCAGTGAATTTCTCAGCAACATGTCGATGGACTCCAGAACCCCTGGGCAAGTGCACAAAGTGTGATCCAAGCTGTCCCAATGGGAGCTGCTGG 600
 GGTGCAGGAGAGGAGAACTGCCAGAAATGACCAAAATCATCTGTGCCCAGCAGTGTCTCCGGGCGCTGCCGTGCAAGTCCCCCACTGACTGCTGCCACA 700
 ACCAGTGTCTGCAGCTGCACAGGCCCCCGGGAGAGCGACTGCCGTGTCTGCCGCAAAATTCAGACACGAAGCCAGCTGCAGGACACCTGCCCCCACT 800
 CATGCTCTACAACCCACACGTACAGATGGATGTGAACCCCGAGGGCAAAATACAGCTTTTGTGTGCCACCTGCCGTGAAGAAAGTGTCCCGTAATTTATGTG 900
 GTGACAGATCACGGCTCTGTGCTCCGAGCCTGTGGGGCCGACAGCTATGAGATGGAGGAAGACGGCGTCCGCAAGTGTGAAGTGTGCGAGGGCCCTTGCC 1000
 GCAAGATGTGTAAACGAATAGGTATTTGTGTAATTTAAAGACTCACTCTCCATAAATGCTACGAAATTTAAACACTTCAAAACATGCACCTCCATCAGTGG 1100
 CGATCTCCACATCTCTGCCGTGGCATTTTAGGGGTGAATCTCTCACACATATCTCTCTCTGGATCCACAGGAACCTGGATATTTCTGAAAACCGTAAAGGAA 1200
 ATCAGAGGTTTTTGTCTGATTCAGGCTTGGGCTGAAAACAGGACGGACCTCCATGCTTTTGAAGACCTAGAAATCATACGCGGCGAGGACCAAGCAACATG 1300
 GTGAGTTTCTCTGTGCAATTCGTGAGCTTGAACATAACATCTTTGGGATTAACGCTCCCTCAAGGAGATAAGTATGGAGATGTGATTAATTTACAGGAAACAA 1400
 AAATTTGTGCTATGCAATACATAAATGAGAAAATCTTTTGGGACTTCCGGTTCAGAAAACCAAAATTTATAGCAACAGAGGTGAAAACAGCTGCAAG 1500
 GCCACAGGCCAGGTCTGCCATGCTTGTGCTCCCCGAGGGCTGCTGGGGCCCGAGGCCAGGGAATGCTGCTCTTGTCCGGAATGTACGCCGAGGCAAGG 1600
 AATCGCTGGACAAGTGAAGCTTCTGGAGGGTGAAGCCAGGGAGTTTGTGGAGAACTCTGAGTGCATACAGTGCACCCAGAGTGCCTGCTCCTCAGGCCAT 1700
 GAACATCACTGCAGAGACGGGGACAGCAACTGTATCCAGTGTGCCCATACATTTACAGGCCCCCACTGCGTCAAGACCTGCCCGGCGAGGAGTCAAG 1800
 GGAGAAAACAACACCTTGGTCTGGGAAGTACGAGACCGCGCCATGTGTGCCATTCGCAACTGCACCTACGGATGCATGGGCCAGGTCTTG 1900
 AAGGCTGTCCAAACGAATGGGCTTAAGATCCCGTCCATCGCCCACTGGGATGGTGGGGGCCCTCTCTGCTGCTGGTGGTGGCCCTGGGGATCGGCCCTCT 2000
 CATGCGCAAGCGCCACATCGTTTCGGAAGCGCACGCTGCGGAGGCTGCTGAGAGAGGAGGAGCTTGTGGAGCTCTTACACCCAGTGGAGAGCTCCCAAC 2100
 CAAGCTCTCTTGTAGGATCTTGAAGAAATGAAATTCAAAAGAGTCAAGTGTGCGCTCCGGTGTGCTGCGCACGGTGTATAGGGGACTCTGATCCCAAG 2200
 AAGGTGAGAAAGTTAAATTCCTGCTGCTATCAAGGAATTAAGAGAGCAACATCTCCGAAAGCCAACAAGGAAATCTCGATGAAGCTTACGTGATGCG 2300
 CAGCGTGGACAACCCACCCCGCTGTGCGCCCTGCTGGGCATCTGCCCTCACTCCACCGTGCACCTATACCGCAGCTCATGCCCTTCTGGCTGCTCTCTG 2400
 GACTATGTCCGGGAACACAAGAGCAATATTGGCTCCCACTACCTGCTCACTGGTGTGTGTCAGATCGCAAGGGGATGAACACTTTGGAGGACCGCTCGCT 2500
 TGGTGCACCGCGACCTTGGCAGCCAGGAACGTACTTGGTGAAGAAACACCCGCAGCATGTCAAGATCACAGATTTTGGGCTGGCCAAACTGCTGGGTGCGGAAGA 2600
 GAAAGAAATACCATGAGAGAGGAGGCAAGTGCCTATCAAGTGGATGGCATTTGGAATCAATTTTACACAGAAATCTATACCCACAGAGTGTATCTGGAGC 2700
 TACGGGGTGAACGTTTGGGAGTTGATGACCTTTGGATCCAGCCATATGACCGAAATCCCTGCCAGCGAGATCTCTCCATCTCTGGAGAAAGGAGAACGCC 2800
 TCCCTCAGCCACCCATATGTACCATCGATGCTACATGATCATGGTCAAGTGTGATGATAGAGCGAGATAGTCCGCCAAAGTTCCTGAGTGTGATCAT 2900
 CGAATTTCTCCAAATGGCCCGAGACCCCGAGCGCTACCTTGTCTTACAGGGGATGAAAGAAATGCAATTTGCCAAGTCTTACAGACTCCCACTCTTACCTG 3000
 GCCCTGATGGATGAAGAAGACATGGACACGCTGGTGGATGCCGACGAGTACCTCATCCACAGCAGGGCTTCTTACAGCAGCCCTCCACCTTACCGGACTC 3100
 CCCCTCTGAGCTCTCTGAGTGAACCCAGCAACAATTTCCACCGTGGCTTGCATTTGATAGAAATGGGCTGCAAGCTGTCTCCATCAAGGAAGACAGCTTCTT 3200
 GCAGCGATACAGCTCAGACCCACAGGGCGCTTGTAGTGAAGACAGCATAGACACACCTTCCCTCCAGTGGCTGAATACATAAACCAGTCCGGTTCCTCAAA 3300
 AGGCCCGCTGGCTCTGTGAGAGATCTCTGTCTATCACAATCAGCCTCTGAACCCCGCGCCACGACAGAGCCACACTACAGGACCCCAAGCACTGCGAG 3400
 TGGGCAACCCCGAGTATCTCAACACATGTCAGCCCACTGTGTCAACAGCACATTCGACAGCCCTGCCCACTGGGCCCAAGAAAGGAGCCACCAATTTAG 3500
 CCTGGACAACCTGACTACACAGCAGGACTTCTTTCCCAAGGAAGCCAAAGCCAAATGGCATCTTTAAGGGCTCCACAGCTGAAAATGCAAGATACCTAAGG 3600
 GTCGCGCCACAAGCAGTGAATTTATTTGGAGCATGA 3636

Фиг. 6М

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

MRPSGTAGAA LLALLAALCP ASRALEKKV CQGTSNKLTQ LGTFEDHFLS 50
 LQRMFNNECV VLGNIETTVV QNRYDLSPLK TIQEVAGYVL IALNTVERIP 100
 LENLQIIRGN MYEENSVALA VLSNYDANKT GLKELPMRNL QEILHGAVERP 150
 SNFPALCNVE SIQWRDIVSS DFLSNMSMDF QNHLGSCQKC DPSPNGSCW 200
 GAGEENCQKL TKIICAQQCS GRGRGKSPSD CCHNQCAAGC TGPRESCLV 250
 CRKPRDEATC KDTCPLMLY NPTTYQMDVN PBGKYSPGAT CVKKCPRNV 300
 VTDHGSVCRA CGADSYEMEE DGVKCKKCE GPCRKVCNGI GIGBFKDSLS 350
 INATNIKHKF NCTFSIGDLH ILPVAFRGDS FTHTPPLDPQ ELDILKTVKE 400
 ITGFLLIQAW PENRTDLHAF ENLEIIRGRT KQHGFSLAV VSLNITSLGL 450
 RSLKEISDGD VIISGNKLC YANTINWKKL FGTSGQKTKI ISNRGENSCK 500
 ATGVCHALC SPEGCWGPPEP RDCVSCRNV RGRBCVDKCK LLEGEPRFV 550
 ENSECIQCHP ECLPQAMNIT CTGRGPDNCT QCAHYIDPH CVKTCFAGVM 600
 GENMTLVWKY ADAGHVCHLC HPNCTYGCYV PGLBGCPTNG PKIPSIATGM 650
 VGALLLLLV ALGIGLFMR RHIVRKRTL RLLQERELVE PLTPSGEAPN 700
 QALLRLIKET BFKIKVLGS GAFGTVYKGL WIPBEGEKVI FVAIKELREA 750
 TSPKANKEIL DEAYVMASVD NHPHVCRLLE ICLTSTVQLI TQLMPFGCLL 800
 DYVREHKDNI GSQYLLNWCV QIAKGMNLY DRRLVHRDLA ARNVLVKTPQ 850
 HVKITDFGLA KLLGABEKEY HARGGKVPK WMALESILHR IYTHQSDVWS 900
 YGVTVWELMT FSGKPYDGP ASEISSLEK GERLPQPPIC TIDVYIMVVK 950
 CWMIDASRP KPRELLIEFS KMARDPQRYL VIQGDERMHL PSPDTSNFR 1000
 ALMDEBMDMD VVDADEYLLP QGFFSSPST SRTPLLSLSL ATSNNSVAC 1050
 IDRNGLQSCP IKEDSFLQRY SSDPTGALT DSIDDTFLPV PEYINQSVPK 1100
 RPAQSVQNPV YHNQPLNPA SRDPHYQDPH STAVGNPEVI NTVQFTCVNS 1150
 TPDSPAHMAQ KGSNQISLDN PDYQDFFPK BAKPNKPKG STAENAEYLR 1200
 VAPQSSEFIA A 1211

Фиг. 6N

(SEQ ID NO: 45) κДНК EGFR (7790М)

ATGCGACCCCTCCGGGACGGCCGGGCGAGCGCTCCTGGCGCTGCTGGCTGCGCTCTGCCCGGCGAGTCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGTTTGGCAAGGCA 100
 CGAGTAACAAGCTCACGAGTTTGGGCACCTTTTGAAGATCATTTTCTCAGCCTCCAGAGGATGTTCAATAACTGTGAGGTGGTCCCTTGGGAAATTTGGAAAT 200
 TACCTATGTGCAGAGGAATATGATCTTCCCTTCTTAAAGACCATCCAGGAGGTGGCTGGTTATGTCCCTCATATGCCCTCAACACAGTGGAGCGGAATTCCT 300
 TTGGAAACCTGCAGATCAACAGAGGAATATGATCTACGAAATTCCTATGCTTAGCAGTCTTATCTAACTATGATGCAAAATAAACCAGGACTGAAAGG 400
 AGCTGCCCATGAGAAATTTACAGGAATCTGTCATGGCGCGTGGCTTACGAAACAAACCCCTGCCCTGTGCAACGTGGAGAGCATCCAGTGGCGGGACAT 500
 AGTCAGCAGTGACTTTCTCAGCAACATGTCGATGGACTTCCAGAACCACTGGGCGAGTGCCTCAAAAGTGTGATCCAAAGCTGTCCCAATGGGAGCTGTGG 600
 GGTGCGAGAGAGGAAGTCCAGAACTGACCAAAATCATCTGTGCCAGCAGTCTCTCCGGGCGCTGCCGTGGCAAGTCCCCAGTGAATGCTGTCCCA 700
 ACCAGTGTGCTGTCAGGCTGCACAGGCCCCCGGAGAGCGGACTGCTGCTGTGCTGCCGCAAAATTCGAGAGCAAGCCACGTGCAAGGACACTGCCCCCACT 800
 CATGCTCTACAACCCACACGCTACAGATGGATGTGAACCCCGAGGGAACATACAGCTTTGTGTCACCTGCGTGAAGAAAGTGTCCCTGTAATATATGTG 900
 GTGACAGATCACGGCTCGTGGTCCGAGCTGTGGGGCCGACAGCTATGAGATGGAGGAAGACGGCGTCCGCAAGTGTAAAGAGTGGCAAGGGCTTGGC 1000
 GCAAGGTGTGTAAAGGAATAGGTATTTGGTGAATTTAAAGACTCACTCTCCATAAATGCTACGAAATATTAACACTTCAAAAAGTGCACCTCCATCAGTGG 1100
 CGATCTCCACATCTCTGCCGTGGCATTTAGGGGTGACTCCTTACACATATCTCTCTCTGATCCACAGGAAGTGGATATTTCTGAAACCCGTAAGGAA 1200
 ATCAGAGGGTTTGTGCTGATTCAGGCTTGGCTTGAAACAGGACGGACCTCCATGCTTTTGAGAACCTAGAAATCATACGCGGCGAGGACCAAGCAACATG 1300
 GTCAGTTTCTCTTGCAGTGTGACGCTGAACATAACATCTTGGGATTAACGCTCCCTCAAGGAGATAAGTGTGAGATGTGATAATTTACAGGAACAA 1400
 AAATTTGTGCTATGCAAAATACATTAACCTGGAATAAATCTTGGGACTCCGGTTCAGAAAACCAAAATTTATAAGCAACAGAGGTGAAAACAGCTGCAAG 1500
 GCCACAGGCCAGGTCTGCCATGCTTGTGCTCCCCCGAGGGCTGTGGGGCCCGGAGGCCAGGAGTGCCTCTTGTGCCGAATGTGACGCCAGGACAGG 1600
 AATGCGTGGACAAGTGAAGCTTCTGGAGGGTGAAGCAAGGGAGTTTGTGGAGAACTCTGAGTGCAATACAGTGCCACCCAGAGTGCCTGCCCTCAGGCCAT 1700
 GAACATCACCTGCACAGGACGGGACCCAGACAACCTGTATCCAGTGTGCCCACTACATATGACGGCCCCACTGCGTCAAGACCTGCCCGGCGAGGAGTCTAG 1800
 GGAGAAAACAAACACCTTGGTCTGGAGTACGACAGACGCCGGCCATGTGTGCCACCTGTGCCATCCAAACTGCACCTACGGATGCACTGGGCGAGTCTGTG 1900
 AAGGCTGTCCAACGAATGGGCTTAAGATCCCGTCCATCGCCACTGGGATGGTGGGGCCCTCTCTTGTGCTGTGTTGGTGGGCTTGGGATCGGCTCTT 2000
 CATGCGAAGCGCCACATCTGTTGGAGCGCACGCTGCGGAGGCTGCTGTCAGGAGAGGAGCTTGTGGAGCTCTTACACCCAGTGGAGAAAGCTCCCAAC 2100
 CAAGCTCTCTTGAAGATCTTGAAGAACTGAATTCAAAAGATCAAAAGTGTGGCTCCGGTGGCTTCCGACCGTGTATAAGGAGCTCTGGATCCAG 2200
 AAGGTGAGAAAGTTAAATTTCCGCTGCTATCAAGGAATTAAGAGAGCAACATCTCCGAAAGCCAAAGGAAATCTCGATGAAGCTTACGTGATGGC 2300
 CAGCGTGGACAACCCCACTGCTGGCCTGCTGGGATCTGCTCACTCCACCGTGAACCTCATCATGACGCTCATGCCCTTCCGGTGGCTTCCGTTGG 2400
 TATGTCGGGAAACACAAGACATATTTGGCTCCAGTACCTGCTCACTGGTGTGTCAGATCGCAAGGGCATGAACCTACTTGGAGGACCTGCTGCTGG 2500
 TGCACCGGACCTGGCAGCCAGGAACCTACTGGTGAACACCGCAGCATGTCAAGATCACAGATTTTGGGCTGGCCAACTGCTGGGTGGCGGAGAGAA 2600
 AGAATACCATGCAAGAGGAGGCAAGTGCCTATCAAGTGGATGGCATCAATTTTACACAGAATCTATACCCACAGAGTGTATGTCGGAGCTAC 2700
 GGGGTGACCTTTTGGGAGTTGATGACCTTTGGATCCAAAGCATATGACGGAATCCCTGCGCAGGAGATCTCTCCATCTTGAGAAAGGAGAACGCCCTCC 2800
 CTCAGCCACCCATATGCTGACGCTGCTACATGATGATGCTGCTGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT 2900
 ATTCTGCAAAATGGCCGAGACCCCAAGCGCTACCTTGTGATTCAGGGGATGAAAGATGCAATTTGCCAAGTCCACAGATCCCACTTCTACCGTGGC 3000
 CTGATGGATGAAGAGACATGGACGACGTGGTGGATGCCGACGATACCTCATCCACAGCAGGCTTCTTACGACGCTCCAGCTCACGGACTTCCC 3100
 TCCGTGAGCTCTCTGAGTGAACACAGCAACATTCACCGTGGCTTGCATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGATGAT 3200
 GCGATACAGCTCAGACCCACAGCGCCTTGTGATGAGGACAGCATAGACGACACCTTCTCCAGTGGCTGATATACATAAACAGTCCGTTCCCAAAAGG 3300
 CCCGCTGGCTCTGTGCAAGAACTCTGTATACAAATCAGCTTGAACCCCGGCGCCAGCAGAGACCCACACTACAGGAGCCCAACAGCACTGCAAGTGG 3400
 GCAACCCCGAGTATCTCAACACTGTCCAGCCACCTGTGTCAACAGCACATTCGACAGCCCTGCCCACTGGGCGGAGAAAGGAGCCACCAATATAGCTG 3500
 GGACAACCTGACTACAGCAGGACTTCTTCCCAAGGAAGCCAAGCCAATGGCATCTTTAAGGGCTCCACAGCTGAAAAATGCAAGATACCTTAAGGGT 3600
 GCGCCACAAAGCAGTGAATTTATTTGGAGCATGA 3633

Фиг. 60

(SEQ ID NO: 8) аминокислота EGFR (7790М)

MRPSGTAGAA LLALLAALCP ASRALEEKV CQGTSNKLTQ LGTFEDHFLS 50
 LQRMFNCEV VLGNLEITYV QRNYDLSFLK TIQEVAGYVL IALNTVERIP 100
 LENLQIIRGN MYVENSYALA VLSNYDANKT GLKELPMRNL QEILHGAVERF 150
 SNNPALCNVE SIQWRDIVSS DFLSNMSDMF QNHLGSCQKC DPSPNGSCW 200
 GAGEENCQKL TKIICAQQCS GRGRGKSPSD CCHNQCAAGC TGPRESDCLV 250
 CRKFRDEATC KDTCPPLMLY NPTTYQMDVN PEGKYSFGAT CVKKCPRNVY 300
 VTDHGSVCRA CGADSYEMBE DGVKCKCKCE GPCRKVCNGI GIGEFKDSLS 350
 INATNIKHFH NCTISGDLH ILPVAFRGDS FTHTPFLDPQ ELDILKTVEK 400
 ITGFLLIQAW PENRTDLHAF ENLEIIRGRT KQHGFSLAV VSLNITSLGL 450
 RSLKEISDGD VIISGNKNLC YANTINWKKL PGTSGQKTKI ISNRGENSCK 500
 ATGQVCHALC SPEGCWGPPE RDCVSCRNVS RGRECVDKCK LLEGEPRFV 550
 ENSECIQCHP ECLPQAMNIT CTGRGPDNCI QCAHYIDGPH CVKTCPAVGM 600
 GENNTLVWKY ADAGHVCHLC HPNCTYGTCTG PGLEGCTPNG PKIPSIATGM 650
 VGALLLLLVV ALGIGLFMR RHRVRRKTLR RLLQERELVE PLTPSGEAPN 700
 QALLRLILKE EFKKIKVLGS GAFGTVYKGL WIPEGEKVKI PVAIKELREA 750
 TSFKANKKIL DEAYVMASVD NPHVCRLGI CLTSTVQLIM QLMFPGLLD 800
 YVREHKDNIG SQYLLNWCVO IAKGMNYLED RRLVHRDLAA RNVLVKTPQH 850
 VKITDFGLAK LLGAEKEVH AEGGKVPKW MALESILHRI YTHQSDVWSY 900
 GVTVWELMTF GSKPYDGIPA SEISSILEKG ERLPQPPICT IDVYIMVVC 950
 WMIDADSRPK FRELIIEFSK MARDPQRYLV IQGDERMHL PPTDSNFYRA 1000
 LMDEEDMDV VDAEYLIPO QGFFSSPSTS RTFLLSSLSA TSNNSTVACI 1050
 DRNGLQSCPI KEDSFLQYS SDPTGALTED SIDDTFLEVP EYINQSVPKR 1100
 PAGSVQNPVY HNQPLNPAPS RDPHYQDPS TAVGNPEYLN TVQPTCVNST 1150
 FDSFAHWAQK GSHQISLDNP DYQDFFPKE AKPNGIFKGS TAENAEYLRV 1200
 APQSSEFIGA 1210

Фиг. 6P

(SEQ ID NO: 56) κДНК EGFR L828stop

ATGCGACCCCTCCGGGACGGCCGGGGCAGCGCTCCTGGCGCTGCTGGCTGCGCTCTGCCCGGCGAGTCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGTTTGGCAAGGCA 100
 CGAGTAACAAGCTCAGCAGTGTGGGCACTTTTGAAGATCATTTTCTCAGCCCTCCAGAGGATGTTCAATAACTGTGAGGTGGTCTCTGGGAATTTGGAAAT 200
 TACCTATGTGCAGAGGAATTTATGATCTTTCTTCTTAAAGACCATCCAGGAGTGGCTGGTTATGTCTCTCATTGCCCTCAACACAGTGGAGCGAATTCCT 300
 TTGGAAAACCTGCAGATCATCAGAGGAAATATGTACTACGAAAATTCCTATGCCTTAGCAGTCTTATCTAATATGATGCAAAATAAACCCGACTGAAGG 400
 AGCTGCCCATGAGAAATTTACAGGAAATCCTGCAATGGCGCCGTGGGTTTACAGCAACACCTGCCCTGTGCAACGTGGAGAGCATCCAGTGGCGGGACAT 500
 AGTCAGCAGTGAATTTCTCAGCAACATGTGATGGACTTCCAGAACCACTGGGCGAGTGCACAAAGTGTGATCCAAAGCTGTCCCAATGGGAGCTGCTGG 600
 GGTGCAGGAGAGGAACTGCCAGAAATGACCAAAATCATCTGTGCCAGCAGTGTCTCGGGCGCTGCCGTGGCAAGTCCCCAGTGACTGCTGCCACA 700
 ACCAGTGTGCTGCAGGCTGCCAGGCCCCCGGAGAGCGGACTGCCCTGGTGTGCCCAAAATTCGAGACGAAGCCACGTGCAAGGACACCTGCCCCCTACT 800
 CRTGCTCTACAAACCCACACGTACAGATGGATGTGAACCCCGAGGGCAATACAGCTTTGGTGCACCTGCCGTGAAGAACTGTCCTCCGTAAATTTATGTG 900
 GTGACAGATCAGGCTCGTGCCTCCGAGCTGTGGGGCCGACAGCTATGAGATGGAGGAAGACCGCTCCGCAAGTGTAAAGTGTGCAAGGGCTTGGC 1000
 GCAAAAGTGTGTAACGGAATAGGTATTTGTTGAATTTAAAGACTCACTCTCCAGAAATGCTACGAATATTAACACTTCAAAACCTGCACCTCCATCAGTGG 1100
 CGATCTCCACATCTCTGCCGTGGCATTTAGGGGTGACTCCTTCACACATACCTCCTCTCTGGATCCACAGGAATCGGATATCTGAAAACCTGTAAGGAA 1200
 ATCAGAGGTTTTTGTGATTCAGGCTTGGCTGAAAACAGGACCGACCTCCATGCTTTGAGAACCTAGAAATCATACCGGGCAGGACCAAGCAACATG 1300
 GTCAGTTTTCTTTCAGCTCTCAGCTGAAACATAACATCTTTGGGATTAACCTCCCTCAAGGAGATAAGTATGAGAGATGTGATAATTTAGGAAACAA 1400
 AAAATTTGTCTATGCAATACAATAAATGGAACAACTGTTTGGGACCTCCGGTCAGAAACCAAAATTTATAAGCAACAGAGGTGAAAACAGCTGCAAG 1500
 GCCACAGGCCAGGCTGCCATGCTTGTGCTCCCGAGGGCTGTGGGCGCCGAGGCCAGGAGCTGCGTCTCTTGGCGGAATGTGAGCGAGGCGAGG 1600
 AATGCGTGGCAAGTGCAGCTTCTGGAGGGTGAGCCAAAGGAGTTTGTGGAGAAATCTGAGTGCATACAGTGCCACCCAGAGTGCTGCTCAGGCCAT 1700
 GAACATCACTGACAGGACGGGACAGACAACCTGTATCCAGTGTGGCCACTACATTTAGAGGCCCTCCCTGCTCAGAGCTCCCGGCGAGGACATG 1800
 GGAGAAAACAAACCCCTGGTCTGGAAGTACGACAGCGCCGGCCATGTGTCCACCTGTGCCATCCAACTGCACCTACGGATGCACTGGGCGAGGTCTTG 1900
 AAGGCTGTCAACGAATGGGCTAAGATCCGCTCATCGCCACTGGGATGGTGGGGCCCTCTCTTGTGCTGCTGGTGGTGGCCCTGGGGATCGGCTCTT 2000
 CATGCGAAGGCGCCACATCGTTCGGAAGCGCACGCTGCGGAGGCTCTGAGGAGGGAGCTTGTGGAGCCTCTTACACCACTGGAGAGGCTCCCAAC 2100
 CAAGCTCTCTTGAGGATCTTGAAGGAACTGAAATCAAAAGATCAAAAGTGTGCGGCTCCGGTGCCTTCCGACCGGTGTATGAAGGAGCTCTGGATCCGAC 2200
 AAGGTGAGAAAGTTAAATTTCCGCTCGCTATCAAGGAATTAAGAGAGCAACATCTCCGAAAGCAACAGGAATCTCTGAGAGCTCAGATGGCTG 2300
 CAGCGTGACAAACCCACGCTGTGCGCTGTGCGCATCTGCTCACTCCACCGTGCAACTCATACGAGCTCATGCCCTTCGGCTGCTCTCTGGAC 2400
 TATGTCCGGGAACACAAAGCAATATTGGCTCCAGTACCTGCTCAACTGGTGTGTGCAGATCGCAAGGCAATGAACACTAG 2484

Фиг. 6Q

(SEQ ID NO: 9) аминокислота EGFR L828stop

MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLS
 LQRMFNNEVVLGNLEITYVQRNYDLSPKTIQEVAGYVLLALNTVERIP
 LENLQIIRGNMYENSIALVLSNYDANKTGLKELPMRNLQELHGAVERF
 SNNPALCNVESIQWRDIVSSDFLSNMSMDFQNLHGSCQKCDPSCPNGSCW
 GAGEENCQKLTIIICAQQCGRGRKSPSDCCHNQCAAGCTGPRESDCLV
 CRKFRDEATCKDTCPELMLYNPTTYQMDVNPBGKYSGFATCVKCKPRNV
 VTDHGSCVRACGADSYEMEEBQVRKCKKCEGPKRVKVCNGIGIGEFKDSL
 INATNIKHFKNCTISIGDLHLFVAFRGDSFTHTPPLDPQELDLKTVE
 ITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHQQFSLAVVSLNITSLGL
 RSLKEISDGDVITISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCK
 ARGQVCHALCSPEGCWGPEDRDCVSCRNVSRGRBVCVKCKLEGEPEFV
 ENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCTQCAHYIDGPHCVKTCPAGV
 GENNTLVKADAGHVCHLCHPNCTYGTCTGPGLEGCTNPKIPSIATGM
 VGALLLLVVALGIGLFMRRRHIVRKRLRLRLQERELVEPLTPSGEAPN
 QALLRLIKETEFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREA
 TSPKANKELIDEAYVMASVDNPHVCRLLGLICLSTVQLITQLMPFGCLLD
 YVREHKDNIGSQYLLNWCQVIAKGMNY

Фиг. 6R

(SEQ ID NO: 47) κДНК EGFR (Q849R)

ATGCGACCCCTCCGGGACGGCCGGGGCAGCGCTCCTGGCGCTGCTGGCTGCGCTCTGCCCGGCGAGTCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGTTTGGCAAGGCA 100
 CGAGTAACAAGCTCAGCAGTGTGGGCACTTTTGAAGATCATTTTCTCAGCCCTCCAGAGGATGTTCAATAACTGTGAGGTGGTCTCTGGGAATTTGGAAAT 200
 TACCTATGTGCAGAGGAATTTATGATCTTTCTTCTTAAAGACCATCCAGGAGTGGCTGGTTATGTCTCTCATTGCCCTCAACACAGTGGAGCGAATTCCT 300
 TTGGAAAACCTGCAGATCATCAGAGGAAATATGTACTACGAAAATTCCTATGCCTTAGCAGTCTTATCTAATATGATGCAAAATAAACCCGACTGAAGG 400
 AGCTGCCCATGAGAAATTTACAGGAAATCCTGCAATGGCGCCGTGGGTTTACAGCAACACCTGCCCTGTGCAACGTGGAGAGCATCCAGTGGCGGGACAT 500
 AGTCAGCAGTGAATTTCTCAGCAACATGTGATGGACTTCCAGAACCACTGGGCGAGTGCACAAAGTGTGATCCAAAGCTGTCCCAATGGGAGCTGCTGG 600
 GGTGCAGGAGAGGAACTGCCAGAAATGACCAAAATCATCTGTGCCAGCAGTGTCTCGGGCGCTGCCGTGGCAAGTCCCCAGTGACTGCTGCCACA 700
 ACCAGTGTGCTGCAAGCTGCCAGGCCCCCGGAGAGCGGACTGCTGTGCTTGGCCCAAAATTCGAGACGAAGCCACGTGAGGAGCTGCCCCCTACT 800
 CATGCTCTACAACCCCAACAGTACAGATGGATGTGAACCCCGAGGCAAAATACAGCTTTGGTGGCACTGCTGTAAGAGTGTGCTCCGTAATTTATGTG 900
 GTGACAGATCAGGCTCTGCTGCTCCGAGCTGTGGGGCCGACAGCTATGAGATGAGGAGAGAGCGGCTCCGCAAGTGTGAAGAGTGGCAAGGGCTTGGC 1000
 GCAAGTGTGTAACGGAATAGGTATTTGTTGAATTTAAAGACTCACTCTCCATAAATGTACGAATATTAACACTTCAAAACTGCACCTCCATCAGTGG 1100
 CGATCTCCACATCTGCTGCCGTGGCATTTAGGGGTGACTCCTTCACACATCACTTCTCTCTGGATCCACAGGAATGGAATATTTGAAAACCTGTAAGGAA 1200
 ATCAGAGGTTTTTGTGATTCAGGCTTGGCTGAAAACAGGACCGACCTCCATGCTTTGAGAACCTAGAAATCATACCGGGCAGGACCAAGCAACATG 1300
 GTCAGTTTTCTTTCAGCTCTCAGCTGAAACATAACATCTTTGGGATTAACCTCCCTCAAGGAGATAAGTATGAGAGATGTGATAATTTAGGAAACAA 1400
 AAATTTGTGCTATGCAAAATACAATAAATGGAACAACTGTTTGGGACCTCCGGTCAGAAACCAAAATTTATAAGCAACAGAGGTGAAAACAGCTGCAAG 1500
 GCCACAGGCCAGGCTGCCATGCTTGTGCTCCCGAGGGCTGTGGGCGCCGAGGCCAGGAGCTGCGTCTCTTGGCGGAATGTGAGCGAGGCGAGG 1600
 AATGCGTGGCAAGTGCAGCTTCTGGAGGGTGAGCCAAAGGAGTTTGTGGAGAACTCTGAGTGCATACAGTGCCACCCAGAGTGCTGCTCTCAGGCCAT 1700
 GAACATCACTGACAGGACGGGACAGACAACCTGTATCCAGTGTGCCACTACATTTGACGGCCCCACTGCGTCAAGACCTGCCCGGCGAGGATCATG 1800
 GGAGAAAACAAACCCCTGGTCTGGAAGTACGACAGCGCCGGCCATGTGTGCCACTGTGCCATCCAACTGCACCTACGGATGCACTGGGCGAGGTCTTG 1900
 AAGGCTGTCAACGAATGGGCTTAAGATCCCGTCCATCGCCACTGGGATGGTGGGGGCCCTCTCTTGTGCTGGTGGTGGCCCTGGGGATGGGCTCTGT 2000
 CATGCGAAGGCGCCACATCGTTCGGAAGCGCACGCTGCGGAGGCTGTGCAAGGAGGAGGAGCTTGTGGAGCTCTTACACCCAGTGGAGAGCTCCCAAC 2100
 CAAGCTCTCTTGAGGATCTTGAAGGAACTGAAATCAAAAGATCAAAAGTGTGCGGCTCCGGTGCCTTCCGACCGGTGTATGAAGGAGCTCTGGATCCGAC 2200
 AAGGTGAGAAAGTTAAATTTCCGCTCGCTATCAAGGAATTAAGAGAGCAACATCTCCGAAAGCAACAGGAATCTTCGATGAAGCTACGTGATGGC 2300
 CAGCGTGACAAACCCACGCTGTGCGCTGTGCGCATCTGCTCACTCCACCGTGCAACTCATACGAGCTCATGCCCTTCGGCTGCTCTCTGGAC 2400
 TATGTCCGGGAACACAAAGCAATATTGGCTCCAGTACCTGCTCAACTGGTGTGTGCAGATCGCAAGGCAATGAACACTAG 2484

Фиг. 6S

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

MRPSGTAGAAALLALLAALCPASRALBEKKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLS
 LQRMFNCEVVLGNLEITTYVQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLTALNTVERIP
 LENLQIIRGNMYEYSYALAVLSNYDANKTGLKELPMRNLQELHGAVERF
 SNNPALCNVESTQWRDIVSSDPLSNMSMDFQNLHGSCQKCDPSCPNWSCW
 GAGEENCQKLTKIICAQCCSGRCRGKSPSDCCNHQCAAGCTGPRESDCLV
 CRKFRDEATCKDTCPLMLYNPTTYQMDVNPBGKYSFGATCVKKCPRNYV
 VTDHGSCVRACGADSYEMEEDGVRKCKKCEGPCRKVCNGIGIGEFKDSLS
 INATNIKHFKNCTSIISGDLHLPLVAFRGDSFTHTPLDPLQELDILKTVKE
 ITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRKQHGQFSLAVVSLNITSIGL
 RSLKEISDGDVIIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCK
 ATGOVCHALCSPEGCWGPEDRCVSCRNVSRGRECVDKCKLLEGEPRFV
 ENSECTQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVM
 GENNTLVWKYADAGHVCHLCHFNCTYGTCTGPGLEGCPNGPKIPSIATGM
 VGALLLLLVVALGIGLFMRRRHIVRKRRLRLQERELVEPLTPSGEAPN
 QALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWLPGEKVKIPVAIKELREA
 TSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLGICLSTVQLITQLMFPFGCLLD
 YVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRLVHRDLAARNVLVKTPRH
 VKITDFGLAKLLGAEEKEYHABGGKVPIKWMALLESILHRYTHQSDVWSY
 GVTWELMTFGSKPYDGIPIASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYIMVVC
 WMIDADSRPKFRELIIEFSKMARDPQRYIVIQGDERMHLPSPTDSNFYRA
 LMDEEDMDVDVDADEYLIPOQGFSSPSTSRTPLLSSLATSNNSTVACI
 DRNGLQSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVKPR
 PAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNVTQPTCVNST
 FDSFAHWAQKGSQISLDNPDYQDFFPKBAKPNIGFKGSTAENAEYLRV
 APQSSEFIKA

Фиг. 6Т

(SEQ ID NO: 61) кДНК EGFR (L858R)

ATGCGACCCCTCGGGACGGCCCGGGGACGCTCTCTGGCGCTGCTGGCTGCGCTCTGCCCGGCGAGTCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGTTTGGCAAGGCA
 CGAGTAACAAGCTCACGCAGTTGGGCACTTTTGAAGATCATTTTCTCAGCCTCCAGAGGATGTTCAATAACTGTGAGGTGGTCTCTGGGAATTTGGAAT
 TACCTATGTGCAGAGGAATATGATCTTTCTCTTAAAGACCAATCCAGGAGGTGGCTGGTTATGTCTCATTTGCCCTCAACACAGTGGAGCGAATTCCT
 TTGGAAAACCTGCAGATCATCAGAGGAAATATGTACTACGAAATTCCTATGCCCTTAGCAGTCTTATCTAATATGATGCAAAATAAACCGGACTGAAGG
 AGCTGCCCATGAGAAATTTACAGGAAATCTGCATGGCGCCGTGCGGTTCAGCAACAACCTGCCCTGTGCAACGTGGAAGAGCATCCAGTGGCGGGACAT
 AGTCAGCAGTGAATTTCTCAGCAACATGTCTGATGGAGCTTCCAGAACCACTGGGGAGCTGCCAAAAGTGTGATCCAAAGTGTGCCAATGGGAGCTGTCTGG
 GGTGCAGGAGAGGAGAACTGCCAGAAATGACCAAAATCATCTGTGCCAGCAGTGTCTCCGGGCGTGGCTGGCAAGTCCCCAGTGACTGTCTGCCACA
 ACCAGTGTGCTGCAGGCTGCACAGGCCCCCGGAGAGCGACTGCTGGTCTGCCGCAATTCGAGACGAGCCAGTGCAGGAGACCTGCCCCCACT
 CATGCTCTACAAACCCACACGTAACAGATGGATGTGAACCCCGAGGGCAATACAGCTTTGGTGGCACTTGGCTGAGAGAGTGTCCCGTAATTTATGTG
 GTGACAGATCACGGCTCTGTGCTTCCGAGCCTGTGGGGCCGACAGCTATGAGATGGAGGAAGACGGCGTCCGCAAGTGTAAAGAGTGCAGAGGCTTGGC
 GCAAGTGTGTAAAGGAATAGGTATTTGGTGAATTTAAAGACTCACTCTCCATAAATGTACGAATATTAACACTTCAAAACCTGCACCTCCATCAGTGG
 CGATCTCCACATCTTCCGCTGGCAATTTAGGGGTGACTCTTCAACATATCTCTCTCTGGATCCACAGGAAGTGGATATTTGAAAACCGTAAAGGAA
 ATCACAGGTTTCTTGTGATTCAGGCTTGGCTTGAAGAACAGGACGGACCTCCATGCTTTGAGAACCTAGAAATCATACGGCGAGGACCAAGCAACATG
 GTCACTTTCTCTTGCAGTCTGCAGCTGAACATAACATCTTGGGATACGCTCCCTCAAGGAGATAAGTGTAGGAGATGTGATAATTTAGGAAACAA
 AAATTTGTGCTATGCAAAATACAAATAAACTGGAATAAACTGTTTGGGACCTCCGGTCAGAAAACCAAAATATAAGCAACAGAGGTGAAAACAGCTGCAAG
 GCCACAGGCCAGGTCTGCCATGCTTGTGCTCCCCGAGGGCTGTGGGGCCCGGAGGCCAGGAGTGGCTCTTCTTGGCGGAATGTGACCGGAGCGAGG
 AATGCGTGGACAAGTGAAGCTTCTGGAGGGTGAGCCAGGGAGTTTGTGGAGAACTCTGAGTGCATACAGTGCACCCAGAGTGGCTGGCTCAGGCCAT
 GAACATCACCTGCACAGGACGGGGACAGACAATGTATCCAGTGTGCCCACTACATTTGACGGCCCCACTGCGTCAAGAGCTGCCCGGAGGAGTCAAG
 GGAGAAAACCAACACCTTGGTCTGGAAGTACGACAGCGCCGGCCATGTGTGCCACCTGTGCCATCCAACTGCACCTACGGATGCAGTGGGCCAGGTCTTG
 AAGGTGTGCCAAGCAATGGGCCATAAGATCCCGTCCATCGCCACTGGGATGGTGGGGGCCCTCTCTTGTGCTGGTGGTGGGCCCTGGGGATCGGGCTCTT
 CATGCAAGGCCGCCATCGTTGGAAGCGCACGCTCGCGAGGGCTGTGTCAGGAGAGGGAGCTTGTGGAGCTCTTACACCCAGTGGAGAGCTCCCAAC
 CAAGCTCTCTTGGAGATCTTGAAGGAACTGAATTTCAAAAAGATCAAGTGTGGGCTCCGGTGGCTTCCGACCGGTGTATAAGGAGCTCTGGATCCCG
 AAGGTGAGAAAGTTAAATTTCCCGTCTGCTATCAAGGAATTAAGAGAAGCAACATCTCCGAAAGCCAACAGGAAATCTTCGATGAAGCTACGTGATGGC
 CAGCGTGGACAACCCCAAGTGTGCCGCTGTGCGGATCTGCTTCACTCCACCGTGCACATCATCACGAGCTCATGCCCTTCCGGCTGCCCTCTGGAC
 TATGTCCGGGAACCAAAAGCAATATTTGGCTCCAGTACCTGTCTCACTGGTGTGTGTCAGATCGCAAGGGCATGAACACTTGGAGGACCGTCTGGTGG
 TGCACCGGACCTGCGACCCAGGAACGTACTGGTGAACACCGCAGCATGTCAAGATCACAGATTTTGGCGGGCCAACTGCTGGTGTGCGGAAGAGAA
 AGAATACCATGCAGAGGAGGCAAGTGCCTATCAAGTGGATGGCATTTGAATCAATTTTACACAGAATCTATACCCACAGAGTGTGATGTCGGAGCTAC
 GGGGTGACCGTTTGGGAGTTGATGACCTTTGGATCCAGCCATATGACGGAATCCCTGCCAGCGAGATCTCCCTCATCTCTGGAAGAGGAGAACGCTCC
 CTCAGCCACCCATATGATACCATGATGTCTACATGATCATGCTCAAGTGTGATGATAGACGAGATAGTCCGCCAAAGTTCCGTGAGTTGATCATGA
 ATTTCCCAAAATGGCCCCGAGACCCCGACGCTACCTGTCTCATTCAGGGGATGAAAGAATGCATTTGCCAAGTCTTACAGACTCCAACTTCTACCGTGGC
 CTGATGGATGAAGAAGACATGGACGAGTGGTGGATGCCGACGATACCTCATCCACAGCAGGGCTTCTTACAGCAGCCCTCCACGTCACGGACTCCCC
 TCCTGAGCTCTCTGAGTGAACCCAGCAACATTCACCCGTGGCTTGCATTTGATAGAAATGGGCTGCAAGAGTGTCCCATCAAGGAAGACAGCTCTTGA
 GCGATACAGCTCAGACCCACAGGCGCTTGAAGTGAAGACAGCATAGACGACACCTTCTCCAGTGGCTGAATACATAAACAGTCCGTTCCTCAAAAGG
 CCGCTGGCTCTGTGAGAACTCTGTATCACAATCAGCTCTGAACCCCGCGCCAGCAGAGCCCACTACAGGAGCCCAAGCACTACAGCACTGCAAGTGG
 GCAACCCCGAGTATCTCAACACTGTCCAGCCCACTGTGTCAACAGCACATTCGACAGCCCTGCCCACTGGGGCCAGAAAGGCGCCCACTAAATAGCGT
 GGACAACCTGACTACAGCAGGACTCTTCTCCCAAGGAAGCCAAAGGCAATGGCATCTTTAAGGGCTCCACAGTGAAGATGAGAAATACCTAAGGGT
 CGCGCACAAAGCAGTGAATTTATGGAGCATGA

Фиг. 6У

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

MRPSGTAGAAALLALLAALCPASRALEEKVVCQGTSNKLTQIGTFEDHFLS
 LQRMFNCEVVLGNLEITYVQVRYDLNLSFLKTIQEVAGYVLIALNTVERIP
 LENLQIIRGNMYVENSVALAVLSNYDANKTGLKELPMRNLOEILHGAVRF
 SNNPALCNVESIQWRDIVSSDFLSNMSMDQFNLGSCQKCDPSCPNGSCW
 GAGEENCQKLTKIICAQCCSGRCRGKSPSDCCHNQCAAGCTGPRESDCLV
 CRKFRDEATCKDTCPLMLYNPTTYQMDVNPEGKYSFGATCVKKCPRNIV
 VTDHGSCVRACGADSYEMEEDGVRKCKKCEGPCRKVCNGIGIGEFKDSLS
 INATNIKHFKNCTSIISGLHILPVAFRGDSFTHTPLDLPQELDILKTVKE
 ITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGL
 RSLKEISDGDVITISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCK
 ATGQVCHALCSPGCGWGPEDRDCVSCRNVSRGRECVDKCKLLEGEPREFV
 ENSECIQCHPECLPOAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCFAGVM
 GENVTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGTCTGPLEGCTNGPKIPSIATGM
 VGALLLLLVVALGIGLFMRNRHIVRKRTLRLQLERELVEPLTPSGEAPN
 QALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREA
 TSPKANKEILDEAYVMAVDNPHVCRLIGICLTSTVQLITQLMPFGCLLD
 YVREHKDNIGSQVLLNWCVQIAKGMNYLEDRRLVHRDLAARNVLVKTPOH
 VKITDFGRALKLGAEEKEYHAEGGKVPKWMALLESILHRTYTHQSDVWSY
 GVTVMELMTFGSKPYDGIPIASEISSILEKGERLPQPPICITDVMIMVKC
 WMIDADSRPKFRELIIEFSKMARDPQRYLVIQDERMHLPSPTDSNFYRA
 LMDREDMDVDADDEYLIPQGGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNTVACI
 DRNGLOSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIIDTFLPVPEYINQSVPKR
 PAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHYQDEHSTAVGNPEYLNVTQPTCVNST
 FDSPAHWAQKGSQISLDNPDYQDFFPKBAKPNGIFKGSTAENAEYLRV
 APQSESEFIGA

Фиг. 6V

(SEQ ID NO: 49) кДНК EGFR (F910L)

ATGCGACCTCCGGGACGGCCGGGCGAGCGCTCTGGCGCTGCTGGCTGCGCTCTGCCCGCGAGTCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGTTTGGCAAGGCA
 CGAGTAACAAGCTCACGAGTTGGGCACCTTTGAAGATCATTTTCTCAGCCTCCAGAGGATGTTCAATAACTGTGAGGTGGTCTTTGGGAATTTGGAAAT
 TACCTATGTGTCAGAGGAATATGATCTTTCCCTTCTTAAAGACCATCCAGGAGGTGGCTGGTGTATGTCCTCATTGCCCTCAACACAGTGGAGCGAATTCCT
 TTGGAAAACCTGCAGATCATCAGAGGAATATGTACTACGAAAATTCCTATGCTTAGCAGTCTTATCTAATATGATGCAATAAAACCGGACTGAAGG
 AGCTGCCCATGAGAAATTTACAGGAAATCTGCATGGCGCCGTGCGGTTTCAGCAACAACCTGCCCTGTGCAACGTGGAGAGCATCCAGTGGCGGGACAT
 AGTCAGCAGTGACTTTCTCAGCAACATGTCGATGGACTTCCAGAACCACTGGGCGAGCTGCCAAAAGTGTGATCCAGCTGTCCCAATGGGAGCTGCTGG
 GGTGCAGGAGAGGAGAACTGCCAGAACTGACCAAAATCATCTGTGCCCAGCAGTGTCTCCGGGCGCTGCCGTGGCAAGTCCCCAGTGTGCTGCCACA
 ACCAGTGTGCTGCAGGCTGCACAGGCCCCCGGGAGAGCGACTGCTGGTCTGCCGCAAAATTCAGAGACGAAGCCACCTGCAAGGACACCTGCCCGCCACT
 CATGCTCTACAACCCACACGATACGATGGATGTGAACCCGAGGGGCAAAATACAGCTTTGGTGCCACTGCTGAGAGAGTGTCCCGTAATATGTG
 GTGACAGATCACGGCTCTGTCGCTCCGAGCCTGTGGGGCCGACAGCTATGAGATGGAGGAAGACGGCGTCCGCAAGTGTAGAGAGTGGCAAGGGCCCTTGGC
 GCAAGTGTGTACCGGAATAGGTATTTGGTGAATTTAAAGACTACCTCTCCATAAATGCTACGAATATTAAACACTTCAAAAATGCACTCCATCAGTGG
 CGATCTCCACATCTGCTGCGGTGGCATTTAGGGGTGACTCTCTCAACATACTCTCTCTGGATCCACAGGAATGGATATTTCTGAAAACCGTAAAGGAA
 ATCACAGGGTTTTTGTGATTCAGGCTTGGCCTGAAAACAGGACGAGCTCCATGCTTTTGAGAACCTAGAAATCATACCGGCGAGGACCAAGCAACATG
 GTCAAGTTTTCTCTGCACTGCTCAGCCTGAACATAACATCTCTGGGATTTACGCTCCCTCAAGGAGATAAGTGTGAGATGTGATAATTTTCAGGAAACAA
 AAAATTTGTCTATGCAAAATACAATAAACTGGAAGAACTGTCTGGGACCTCCGGTGCAGAAACCAAAATTTATAAGCAACAGAGGTGAAACAGCTGCAAG
 GCCACAGGCCAGGTCTGCCATGCCCTGTGCTCCCCGAGGGCTGTGGGGCCCGGAGCCCGAGGACTGCGTCTCTTGGCCGAATGTGAGCCGAGGCGAGG
 AATGCGTGGACAAGTGCAGCTCTTGGAGGGTGAGCCAGGGAGTTTGTGGAGAACTCTGAGTGCATACAGTGCCACCCAGAGTGCCTGCCTCAGGCCAT
 GAACATCACTGCACAGGACGGGACAGACAACCTGTATCCAGTGTGCCACCTACATTTGACGGCCCCACTGCGTCAAGACCTGCCCGGCGAGGAGTCAATG
 GGAGAAAACAACACCTGGTCTGGAAGTACGACAGCGCCGCCATGTGTGCCACCTGTGCCATCCAACTGCACCTACGGATGCAGTGGGCCAGGTCTTGG
 AAGCTGTCCAACGAATGGGCTTAAGATCCCGTCCATCGCCACTGGGATGGTGGGGCCCTCTCTTGTGCTGGTGGTGGCCCTGGGATCGGCTCTT
 CATGCCAAGGCCACATCGTTCCGAAGCGCACGCTGCGGAGGCTGTGCAAGAGAGGGAGCTTGTGGAGCCTTTACACCCAGTGGAGAAGCTTCCCAAC
 CAAGCTCTCTTGGAGATCTTGAAGGAACTGAATTTCAAAAAGATCAAAGTGTGGGCTCCGGTGCCTTCCGACCGGTGTATAAGGGACTCTGGATCCAG
 AAGGTGAGAAAAGTTAAATTTCCCGTGCCTATCAAGGAATTAAGAGAAGCAACATCTCCGAAGCCAAACAGGAAATCTCTGATGAAGCTACGCTGATGGC
 CAGCTGGGACAACCCCGAGTGTGCCGCTGTGCGGCATCTGCCCTACCTCCACCGCTGCAACTCATCACGCAGCTCATGCCCTTCGGCTGCCTCTGGAC
 TATGTCCGGGAACACAAGACAATATTGGCTCCAGTACCTGCTCAACTGGTGTGTGCAGATCCGAAAGGCATGAACCTATTTGGAGGACCGTCTGCTTGG
 TGCACCGCGACTGGCAGCCAGGAACGTAAGTGTGAAAACACCGCAGCATGTCAAGATCACAGATTTTGGGCTGGCCAACTGTCTGGGTGGGAGAGAGAA
 AGAATACCATGCAGAGGAGGCAAGGTGCCATCAAGTGGATGGCATTTGAATCAATTTTACACAGAATCTATACCCACAGAGTGTCTTGGAGCTAC
 GGGGTGACCGTTTGGGAGTTGATGACCTTGGATCCAAAGCCATATGACGGAATCCCTGCCAGCGAGATCTCTCCATCTCTGGAGAAAGGAGAACGCTCC
 CTCAGCCACCCATATGTACCATCGATGTCTACATGATCATGGTCAAGTGTGGATGATAGACGAGATAGTCCGCCAAAGTTCCGTGAGTTGATCATCTGA
 ATTTCTCCAAAATGGCCGAGACCCCGAGCGCTACCTTGTCTATTGAGGGGATGAAAGAAATGCATTTGCCAAGTCTTACAGACTCCAATTTCTACCGTGCC
 CTGATGGATGAAGAAGACATGACGACGTTGGTGGATGCCGACGATACCTCATCCACAGCAGGGCTTCTTACGAGCCCCCTCCACGTCACGGACTCCCC
 TCCTGAGCTCTCTGAGTGCACACAGCAACAATCCACCGTGGCTTGCATTTGATAGAAATGGGCTGCAAGCTGTCCATCAAGGAAGACAGCTTCTTGA
 CGGATACAGCTCAGACCCACAGGCGCTTGAAGTGGATGAGCAGACACTTCTCCAGTGGCTGAAATACATAAAACAGTCCCGTTCCCAAAAGG
 CCCGCTGGCTCTGTGCAAGATCTGTCTATCAATCAGCTCTGAACCCCGCGCCAGCAGAGACCCACACTACAGGACCCCCACAGCACTGCAAGTGG
 GCAACCCCGAGTATCTCAACACTGTCCAGCCCACTGTGTCAACAGCAGATTCGACAGCCCTGCCCACTGGGCCAGAAAGGACGCCACCAATTAGCT
 GGACAACCTGACTACAGCAGGACTTCTTTCCCAAGGAAGCCAAAGCCAAATGGCATCTTTAAGGGCTCCACAGCTGAAAATGCAGAACTACCTAAGGGTC
 CGCCACAAAGCAGTGAATTTATTGGAGCATGA

Фиг. 6W

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

MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEBKVKVCGQTSNKLTLQGLTFEDHFLS
LQRFMNNICVBLVGNLELTYQVNRNDLSPLKTLTQEVAGVLIATLNVIRIP
LENLQTLIRGNMYMYNSALVAILSYNDANTGLKLEPMNLQELHGAIVRF
SNNPALCNVESIQWRDIVSSDFLSNMSMDFQNHLSGCQKCDPSCPNGSCW
GAGERNQCRLKTLICAAQCSCGRGKSPDCCHNCQAAGCTGPRESDCLV
CRKFEDRATKCDTPCLPLMLNPTTYQMDVNPBGKVSFGAATCVKCKPRNYV
VTDHSGSCVRACGADSYEMEEDGVRRKCKCEGPCRVKXCNMIGIGEFKDSL
INATNIKHFKNCTSIISGDLHLHPVAFRGPDSFTHTPPLDQBELDLKTKVE
ITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTQHQGFSLAVVSLNITSLGL
RSLKLESGDGVIIISGNKNLCYANTINWKKLFTSGQKTKLIIISNGENCK
ATGQVCHALSCSPBGCWPEPRDCVSCRNSVGRGECVDKCKLLEGEPRFV
ENSECTQCHPECLPQAMNITTCGRGPDNCTQCAHYIDGPHCVKTPCAPGVM
GENNTLVWKYADAGHVCHLCPNCTYCGTGPGLGECPTNGPKIPISATGM
VGAILLLLVVALGIGLGMRRRHIVKRLTRRLRLQERLEVLPTLSGAEPN
QALLRILKETFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPBEGEKVKIPVAIKELREA
TSPKANKEILDEAYVMASVDNPHMVCRLLGICITTSVTLQILQLMFGLCLD
VYREKHNDIGSGLYLLNWCQVIAGKMNYLEDRRLVRHLDAARNLVKTPQH
VKITDIFGLAKLIGABEKEYHAEGGKVPKWMALSPPLHRIYTHDSVWVS
GVTVWELMTLGSQPYDGPASEISSILEKGERLSPPICTITVDVMIMVK
WMIDASRPKFRRLITFESKMRAPQRYLVIQGDERMHLSPPTDSNFYRA
LMDEEDMDVDVDAEYLIPQGGFFSPSTSPRTLSSLSATSNNSTVACI
DRNLGQSCPITKEDSFYLQRYSSDPTGALTEDSIDTLFVPEYINQSVPKR
PAGSVQNPVYHNGPLNFAPSRDPHYQDPHSTAVGNFYLNTVQPTCVNST
FDSPAHWAGQKSHQISLDNDPYQDQFFPKBAKNGIFKGSTAENAEYLIV
APOSSEFIGA

ФИГ. 6

(SEQ ID NO: 48) КДНК EGFR (V948A)

ATGCGACCTCCGGGACGGCCGGGACGGCTCTTGGCGCTGCTGGCTGCGCTCTGCCCGGCGAGTCGGGCTCTGGAGGAAAAGAAAGTTTGCCAAAGGCA
CGAGTAAACAGCTCACGCAATGTGGGCATTTTGAAGATCATTTTCTCAGCGCTCCAGAGGATGTTTCAATTAAGTGAAGGTGGCTCTGGGAATTTTGAAGAA
TACCTATTTCGTCAGAGGAATATGATCATTTCTCTTTAAAGACCATCAGGAGGTGGCTGTTATGCTCTTCTTCTTACCAACAGTCGAGGACGAATCTCT
TTGGAAAACCTTCAGATCATCAGAGGAAATATGTACTACGAAAATTCCTATGCTCTTAGCAGTCTTATCTAACTATGATGCAAAATAAACACCGGACTGAAGG
AGTCTGCCATGAGAAATTTACAGGAAATCTGTCATGGCCGCTGGCGTTTCAGCAACACCTCGCCCTGCAAGCTGGGAGAGGATCCAGTGGCGGGGACAT
AGTCACAGTGAATTTCTCAGCAACATCTGTCATGGATCTTCAGAAACCACTGGGCAGCTGCCAAAGGTGTGATCCAAGCTGTCCCAATGGGAGGTCTCTGG
GGTCGAGGAGAGGAGGATTCGCAAGAACTGACCAAAATCATCTGTGCCACAGCATGCTCCGGGGCTGCCCTGGGCAAGTCCCCGAGTGCATGCTGTGCCAC
ACCAAGTGTGCTGTCAGGCTGCCAGCGCCCCGGGAGAGCGCATGCTGGTCTGCTGCCCAAAATTCGAGACGAAGCCACGTCGCAAGGACATGCTCCCCCT
CATGCTCTACAAACCCACCACGTACCAGATGGATGTGAACCCGAGGGCAAATACAGCTTTGGTGGCACTGCTGCTGAAGAAGTGTCCCGTAAATATATGTG
GTACAGATCAGCGCTCGTGGCTCGGACGTGTGGGGCGCAGCAGTATAGATGTGAGGAAGACGGCGTCCGCAAGTGTGAAGAAGTGGCGAAGGGCTCTGCC
GCAAGTGTGTATAAGCAAAATAGGATTTGGTGAATTTAAAGACATCACTCTCCATAAATGCTACGAATATTAAACATTCCAAACCTGCACCTCCATCATGTGG
CGATCTCCACATCTCTGCCGGGTGGCATTTAGAGGGGTGACTCTTTCACACATATCTCTCTCTGATCCACAGGAATGGATATCTGAAACACCGTGAAGGAA
ATACACAGGGTTTTGTGCTGATTTGAGCTTTGGGCTGAAAACAGGACAGGATCCCTATGCCCTTTGAGAAACTAGAAATCATACGCGGACAGGACCAACATG
GTCAGTTTCTCTTGGCAGTCGTACGCTGGAACATAACATCTTTGGGATTACGCTCCCTCAAGGAGATAAGATGTGAGATGTGATAATTTGAGAAACAA
AAATTTGTGCTATGCAAAATACATAAATCGAAAAACATGTTTGGGACATCCCGGTGCAAAAACAAAATATTAAAGCAACAGAGGTGAAAACAGCTGCAAG
GCCACAGGCCAGGTCTGCCATGCTTGTGCTCTCCCGAGGGCTCTGGGGCCCGGAGCCCAAGGAGATGCTGCTCTTTGGCGGAATGTCAAGCCAGGCGAGG
AATGCGTGGACAAGTGCAAGCTTCTGGAGGGTGTAGCCAAAGGGAGTTTGTGGAGAACTCTGAGTGTGATACAGTGGCCACCAGAGTGCCTGCCCTAGGCCAT
GAACTCAACCTGCACAGGACGGGAGCAGACACATGTATCTCAGTGTGCCATCACTTGTACGGCCGCCCACTGCGTCAAGACCTGCCCGCGAGGAGTCATG
GGAGAAAACCAACCTGTGCTGGAAATGTCGACGACGCGCCGCTCATGTGCGCATCTGTGCCATCTCAAACCTGCACTCATCGGATGCATCTGGGCGAGGTCTTG
AAGGCTGTCCAACCAATGGGCTTAAGATTCGCGTGCATGCCATCGGCATGGGATGGTGGGGGCCCTTCCTCTTGCTGCTGTGTTGGCTGGCCCTGGGGATCGGCTCTT
CATGCGAAGGCCCGCATATCGCTTTCGGAAGCGCACGCTGCGGAGGCTGCTGCAAGGAGGGGAGCTTTGGAGCTCTTACACCCTGAGGAGAGCTCCCAAC
CAAGCTCTCTTGAGGATCTTGAAGGAACTGAATTCAAAAGATCAAAAGTGTGGGCTCGGTCGTTTGGCAACGTTGATTAAGGGAATCTGGATTCGCCAG
AAGGTGTGAAGAAGTTAAATATTCGCTCGCTATCAAGGAATTAAGAGAGAACACATCTCCGAAGGCCAAACAGGAAATCTCTGATGAGGCTCATGTCATGGC
CAGCTGTGGAACAACCCACGTGTGCCCGCTGCTGGGCATGTGCTCACTTCACCCGTGCAACTCATCAGCAGCTCATGCTCTTCGCTGCTGCTCATGCA
TATGTCCGGGAACACAAGACAATATGGCTCCCGTACCTGCTCAACTGGTGTGTGCAGATCGCAAAGGGCATGAACTACTTTGGAGGACCGTCTGCTTGG
TGCAACCGGACCTGGCAGCGGAGCACTGATGGTGAACAAACCGCAGCATGTCTGAAGATGCACAGATTTTGGGCTGGCCAAATCTGCTGGGTGCGGAAGAGA
AGAATACCATCGAAGGAGGCAAGTGCCTATCAAGATGGATGGCATTGAATCAATTTTACACAGAATCTATACCACAGAGATGATGCTTGGAGCTAC
GGGTGACCGCTTTGGGAGATTTGATGACTTTTGATGATCAAGCCATATGATCGAATCCCTGCGACAGAGATCTCTCTGCTCTGGAGAAAGGAGAACGCCCTCT
CTCAGCGCCACCTATATGTACCATGATGTCTGCATGATCATGGCCAGTGTCTGATGATGACGACAGATGTGCTCCCACTGCTGCTGATGATCATGGA
ATTCTTCCAAATTTGGCCCGAGACCCCCAGCGCTACCTTGTCTTACGGGGGATGAAAGAAATGCAATTTGCCAAGTCTTACAGACTCCCACTTCTACCGTGCC
CTGATGGATGAAGAAAGCATGGAACGATGTTGGTATGGCAGCAGTATTCATCCACAGAGGCTCTCTCAGCAGCCCTCCAGCTGCGGACGCTACCTCC
TCTGAGCTCTCTGATGTACACCAAGCAACAAATCTCAACCTGGCTGTCATGATGAAGATGGGCTGCAAGACTGTCCCATCAAGGAAGCAGACGCTTCTGCA
CGCATACAGCTGACACCCACAGCGCCCTTGACTGAGGACAGCATAGACACGACCTTCTCCAGTGGCTGATACATAAACACAGCTCGGTCTGCAAAAGG
CCCGTGGCTCTGTGACGAATCTGTCTATCAACAATCAGCCTCTGAACCCCGCGCCAGCAGAGACCCACATACCAGAGACCCCAACGACATCCGACATGG
GCAACCCCGAGTATCTCAACACTGTCCAGCCCACTGTGTCAACAGCAGATTCGACAGCCCTGCCACTTGGGCCCCAGAAAGGACGCCACCAATTTAGCCT
GGACAACCTGACTACAGGACGAGCATCTTTCCCAAGGAAGCCAAAGCCAATGGCATCTTTAAGGGCTCCACAGCTGAAAATGCAGAAATACCTAAGGGTCT
CGCGCAAAAGCAGTGAATTTATTTGGAGCATGA

Фиг. 6У

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

MRPSGTAGALLALLAALCPASRALEEKVCQCTSNKLTQLGTFEDHFLS
 LQRMFNNECVVLGNLEITYVQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIALNTVERIP
 LENLQIIRGNMYENSALAVLSNYDANKTGLKELPMRNLQELHGAVERF
 SNNPALCNVESTQWRDIVSSDFLSNMSMDFQNLHSGCQKCDPSCPNGSCW
 GAGEENCQKLTKIICAQCCSGRCRGKSPSDCCHNQCAAGCTGPRESDCLV
 CRKFRDEATCKDTCPPMLYNTTYQMDVNPEGKYSFGATCVKKCPRNYV
 VTDHGSCVRACGADSYEMEEDGVRKCKCEGPKRKVCNIGIGIEFKDLSL
 INATNIKHFKNCTSIGDLHILPVAFRGDSFTHTFPLDPQELDILKTVKE
 ITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIRGRTKQHQGQFLAVVSLNITSLGL
 RSLKEISDGDVIIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCK
 ATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDRCKLLEGEPEFV
 ENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCFAGVM
 GENNTLVWKYADAGHVCHLCHFNCTYGCTGPGLEGCPTNGPKIPSIATGM
 VGALLLLLVVALGIGLFMRRRHIVRKRTLRLQLERELVEPLTPSGEAPN
 QALLRLILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWLPBEGVKIPVAIKELREA
 TSPKANKELDEAYVMAVDNPHVCRLGLICTSTVQLITQLMFPGLLD
 YVREHKDNIGSQYLLNWCQVIKGMNILEDRRLVHRDLAARNVLVKTPOH
 VKITDFGLAKLLGAEKEYHAEKGKVPKWMALLESILHRIYTHQSDVWSY
 GVTVWELMTFGSKPYDGIPIASEISSILEKGERLPQPPICIDVYIMIAKC
 WMIDADSRPKPRELIIIEFSKMRDPPQRYLVIQDERMHLPSPTDSNFYRA
 LMDEEDMDVDVDADEYLIPOQGFSSPSTSRPFLSSLSATSNNSTVACI
 DRNGLQSCPikedSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLVPVEYINQSVPKR
 PAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLVNTVQPTCVNST
 FDSPAHWAQKGSQILSLDNPVQDDFFPKAKPNGIFKGSTAENAEYLRV
 APQSSEFTGA

Фиг. 6Z

(SEQ ID NO: 58) кДНК дикого типа P13K

ATGCCCTCCAGACCATCATCAGGTGAAGTGTGGGGCATCCACTTGTATGCCCCCAAGAACTCCTAGTAGAATGTTTACTACCAAAATGGAATGATAGTACTT
 TAGAATGCCCTCCGTGAGGCTACATTAATAACCATAAAGCATGAAGTATTTAAAGAAAGCAAGAAAATACCCCTCCATCAACTTCTTCAAGATGAATCTTC
 TTACATTTTCGTAAAGTGTACCCAGAGCAGAAAGGGAAGAAATTTTGTATGAAACAGACGACTTTGTGACCTTCGGCTTTTCAACCTTTTAAAAA
 GTAATTGAACCACTAGGCAACCGTGAAGAAAGATCTCAATCGAGAAATTTGGTTTGTCTATCCGCATGCCAGTGTGTGAATTTGATATGGTTAAAGATC
 CAGAAGTACAGGACTTCCGAAGAAATATTCTGAACGTTTGAAGAAAGCTGTGGATCTTAGGGACCTCAATTCACCTCATAGTAGAGCAATGTATGTCTA
 TCCTCCAAATGTAGAATCTTCCACAGAAATGCCAAAGCACATATATAATAAATTAGATAAAGGGCAAAATAAGTGGTGATCTGGGTAATAGTTTCTCCA
 AATAATGACAAAGCAGAGTATACCTTGAAAATCAACCATGACTGTGTACCCAGAAACAAGTAATTTGCTGAAGCAATCAGGAAAAAACTCGAAGTATGTTC
 TATCTCTGAAACAACTAAAACCTGTGTTTTAGAATATCAGGGCAAGTATATTTAAAGTGTGTGGATGTGATGAATACTTCTTAGAAAAATATCTCTCT
 GAGTCAGTATAAGTATATAAGAACTGTATAATGCTTGGGAGGATGCCAAATTTGATGTGTGATGGCTAAAGAAAGCCTTATTTCTCAACTGCCAATGGAC
 TGTTTTACAATGCCATCTTATCCAGACGCAATTTCCACAGCTACACCATATATGAATGGAGAAACATCTACAAAATCCCTTTGGCTTATAAATAGTGCAC
 TCAGATAAAAAATCTTTGTGCAACCTACCTGAATGTAAATATTCGAGACAATGATAAGATCTATGTTTGAACAGTATCTACCATGGAGGAGAACCTTT
 ATGTGACAAATGTGAACACTCAAGAGTACCTTGTTCCAATCCAGGTGGAATGAATGGCTGAATATGATATATACATCTCCTGATCTCTCTCGTGTCTGCT
 CGACTTTGCCCTTTCCATTTGCTCTGTGTAAAGGCCGAAAGGGTGTCAAAGAGGAACTCTCCATTTGGCATGGGGAATATAAATCTGTGTGTATACACAG
 ACACTCTAGTATCTGGAAAAATGGCTTTGAATCTTTGGCCAGTACCTCAATGGACTAGAAGATTTGCTGAACCTTATGGTGTACTGGATCAAAATCCAAA
 TAAAGAAATCCATGCTTAGAGTTGGAGTTTGACTGGTTTACGAGTGTGGTAAAGTTCCAGATATGTGAGTATTGAAGAGCATGCCAATTTGGTCTGTGA
 TCCCGAGAAAGCAGGATTTAGCTATTTCCACGACGAGTGAATAACAGACTAGTAGACAATGAATTAAGGGAATATGAACAAAGAACAGCTCAAGCAA
 TTTCTACACAGATCTCTCTCTGAAATCACTGAGCAGGAGAAAGATTTTCTATGGAGTCACAGACATATTGTGTAACTATCCCCGAAATTTACCCAA
 ATTGCTTCTGTCTGTATAATGGAATTTAGAGATGAAGTAGCCAGATGTATGTCTTGGTAAAGATTGGCTCCCAATCAAACTTGAACAGGCTATGGAA
 CTTCTGGAGTGTAAATTTACCCAGATCTTATGGTTTCGAGGTTTTCGTGTTCGGTGTGGAAAAATATTTAACAGATGACAACTTTCTAGTATTTAATCT
 AGCTAGTACAGGCTCTAAAATATGAACAATATTTGGATAACTTGTCTGTGAGATTTTACTGAAGAAAGCAATGACTAATCAAAAGGATTGGGCACTTTT
 CTTTGGCAATTTAAAATCTGAGATGCAATAAAACAGTTAGCCAGAGGTTTGGCTGCTTTTGGAGTCTTATTTGTCGTGATGTGGGATGTATTTGAAG
 CACCTGAATAGGCAAGTCGAGGCAATGGAAGAGCTCATTAACCTTAAGTACATTTCTCAACAGGAGAAAGAGGATGAACACAAAAGGTACAGATGAAGT
 TTTAGTTGAGCAATGAGGCGACAGATTTTCATGGATGCTCTACAGGCTTTCTGTCTCTCTTAAACCTGCTCATCACTAGGAACCTCAGGCTTGA
 AGAGTGTGCAATTTATGCTCTGCAAAAAGGCCACTGTGGTTGAATTTGGGAGAACCCAGACATCATGTGAGAGTTACTGTTTCAGAACAAATGAGATCATC
 TTTAAAAATGGGATGATTTACGGCAAGATATGCTAACACTTCAAAATATTCGTATATGGAATAATATCTGGCAAAATCAAGGCTTGTGATCTCTGAAATGT
 TACCTTATGGTGTCTGTCAATCGGTGACTGTGTGGGACTTATTTAGAGTGGTGCGAAATTTCTCACACTATTATGCAAAATTCAGTGCAAGGCCGCTTGA
 AGGTGCACTGCAGTTCAACAGCCACACACTACATCAGTGGCTCAAAGACAAGAACAAAGGAGAAATATATGATGCAGCCATTGACCTGTTTACACGTTCA
 TGTGCTGGATACGTGTAGCTACCTTCATTTTGGGAATTTGGAGATCGTCACAAATAGTAACATCATGTTGAAAGACGATGGACAGCTGTTTCATATAGATT
 TTGGACACTTTTGGATCAACAAGAAAGAAAAATTTGGTTATAAACAGAGACGTTGTCCCTTTGTTTGAACACAGGATTTCTTAATAGTGATTAGTAAAGG
 AGCCCAAGATGCAACAAGACAAGAGAAATTTGAGAGGTTTCAAGGATGTGTACAAAGCTTATCTAGCTATTCGACAGCATGCCAATCTCTCATAAAT
 CTTTCTCAATGATGCTTGGCTTGGAAATGCCAGAACTACAATCTTTGATGACATTTGCATATATTCGAAAGACCTTAGCTTATAGATAAAATGAGCAAG
 AGGCTTTGGAGTATTTTATGAAACAAATGAATGATGCACATCATGTTGGTGGTGGACAACAAAATGATTTGGATCTTCCACACAAATTAACAGCATGCATT
 GAACTGA

Фиг. 7A

(SEQ ID NO: 50) κДНК PI3K (E545A)

ATGCCTCCAAGACCATCATCAGGTGAACCTGTGGGGCATCCACTTGATGCCCCCAAGAATCCTAGTAGAATGTTTACTACCAATGGAATGATAGTGAAT
 TAGAATGCCTCCGTGAGGCTACATTAATAACCATAAAGCATGAACATTTTAAAGAGCAAGAAAATACCCCTCCATCAACTTCTCAAGATGAATCTTC
 TTACATTTTCGTAAAGTGTACCCAAGAGCAGAAAAGGGAAGAAATTTTGTGATGAAACAAGACGACTTTGTGACCTTCGGCTTTTCAACCCCTTTTAAAA
 GTAAATGAACAGTAGGCAACCGTGAAGAAAAGATCCTCAATCGAAGAAATTTGCTTTTGTATCGGCATGCCAGTGTGTGAATTTGATATGGTTAAAGATC
 CAGAAAGTACAGGACTTCCGAAGAAATATTTCTGAACGTTTGTAAAGAGCTGTGGATCTTAGGGACCTCAATTCACCTCATAGTAGAGCAATGTATGTCTA
 TCCTCCAAATGTAGAATCTTACCAGAAATTTGCCAAGCAGATATATAATAAATTAGATAAAGGGCAAAATAAGTGGTGTATCTGGGTAATAGTTTCTCCA
 AATATGACAAGCAGAAATATCTCTGAAATCAACCATGACTGTGTACCAGAACAGTAATTGCTGAAGCAATCAGGAAAAAACTCGAAGTATGTTGC
 TATCCTCTGAACAACTAAACTCTGTGTTTGAAGATATCAGGGCAAGTATATTTTAAAGTGTGTGGATGTGATGAATACTTCTTAGAAAAATATCTCT
 GAGTCAGTATATAAGTATATAAGAAGCTGTATAATGCTTGGGAGGATGCCCAATTTGATGTTGATGGCTAAAGAAAGCTCTATTCTCAACTGCCAATGGAC
 TGTTTTCAATGCCATCTTATTCCAGACGCATTTCCACAGCTACACCATATATGAATGGAGAAACATCTACAAAATCCCTTTGGGTTATAAATAGTGCAC
 TCAGAATAAAAAATCTTTGTGCAACCTACGTGAATGTAAATATTCGAGACATTTGATAAGATCTATGTTTGAACAGGTATCTACCATGGAGGAGAACCTTT
 ATGTGACAATGTGAACACTCAAGAGTACCTTTGTTCCAATCCAGGTGGAATGAATGGCTGAATTTATGATATATACATTTCTTGATCTTCCCTGTGCTGCT
 CGACTTTGCCCTTTCATTTGCTCTGTTTAAAGGCCGAAAGGGTGTAAAGAGGAACACTGTCCATTTGGCATGGGGAATATAAACTTGTGTTGATACACAG
 ACACCTCTAGTATCTGGAATAATGGCTTTGAATCTTTGGCCAGTACCTCATGGACTAGAAGATTTGCTGAACCTTATTTGGTGTACTGGATCAAAATCCAAA
 TAAAGAAACTCCATGCTTAGAGTTGGAGTTTGAATCTTGAAGTTCAGCAGTGTGGTAAAGTTCCAGATATGTCAGTGAATGAAGAGCATGCCAATGGTCTGTA
 TCCCGAGAGCAGGATTTAGCTATTTCCACGCGAGGACTGAGTAACAGACTAGCTAGAGACAATGAATTAAGGGAATAAGCAAGAACAGCTCAAGAGCAA
 TTTCTACACGAGATCTCTCTCTGAAATCAGTGGCAGGAGAAAGATTTCTATGGACACAGGTAACACTATTGTGTAACCTATCCCGAAATTTCTACC
 CAAATTTGCTCTGTTCTGTTAAATGGAATTTCTAGAGATGAAGTAGCCAGATTTGCTATTTGCTTTGGTAAAGATTTGGCTTCCAACTCAACCTGAACAGGCTATG
 GAACTTCTGGACTGTAAATTAACAGATCCTATGGTTTCGAGTTTTCGCTGCTGCTGGAAAAATATTTAACAGATGACAAACTTTCTCAGTATTTAA
 TTCAGCTAGTACAGGCTCTAAATATGAACAATATTTGGATACTTGTCTGTGAGATTTTACTGAAGAAAGCATTTGACTAATCAAAGGATTTGGGCATTT
 TTTCTTTTGGCATTATAAATCTGAGATGCACAAATAAACAGTTAGCCAGAGTTTGGCCCTGCTTTTGGAGTCTTATGTCGTGTCATGTGGGATGTTATTTG
 AAGCACTGAATAGGCAAGTTCGAGGCAATGGAAAGCTCATTAACCTTAACCTGACATTTCTCAAAACAGGAGAAAGGATGAACACAAAGGTCAGATGA
 AGTTTGTAGTTGAGCAAAATGAGGCGACAGATTTCTATGGATGCTCTACAGGCTTTCTGTCTCTCTAAACCTGCTCATCAACTAGGAAACCTCAGGCT
 TGAAGAGTGTGAATTTATGTTCTCTGCAAAAAGGCCACTGTGGTTGAATTTGGGAGAACCCAGACATCATGTGAGATTTACTGTTTCAGAACCAATGAGATC
 ATCTTTAAAAATGGGATGATTTACGGCAAGATATGCTAACACTTCAAAATTTCTGATTTATGGAAATATCTGGCAAAATCAAGGCTTTGATCTTCGAA
 TGTACCTTATGGTTGCTCTGTCATCGGTGACTGTGTGGGACTTATTGAGGTGGTGGCAAAATTCACACTATTATGCAAAATTCAGTGCAAAGGCCGCTT
 GAAAGGTGCACTGCAGTTCAACAGCCACACACTACATCAGTGGCTCAAGAGCAAGAAACAAAGGAGAAATATATGATGCAGCCATTGACCTGTTTACACGT
 TCATGTCCTGGATACCTGTGTAGCTTACCTTCAATTTGGGAATTTGGAGATCGTCAACATGATGAACATCATGCTGAAAGACGATGGACAGCTGTTTCATATAG
 ATTTTGGACACTTTTGGATCACAAGAGAAAAATTTGGTTATAAACAGGAACGTTGTGCCATTTGTTTTCAGACAGGATTTCTTAATAGTATGATAGTAA
 AGGAGCCCAAGAAATGCACAAAGACAAGAAATTTGAGAGGTTTCAGGAGATGTGTTTACAAAGGCTTATCTAGCTATTTCGACAGCATGCCAATCTCTTATA
 AATCTTTTCTCAATGATGCTTGGCTCTGGAATGCCAGAACTACAACTTTTGTATGACATTCGATACATTCGAAAGACCTAGCTTTAGATAAACTGAGC
 AAGAGGCTTTGGAGTATTTATGAAACAAATGAATGATGCACATCATGTTGGCTGGACAACAAATGGATTGGATCTTCCACACAATTAACAGCATGC
 ATTTGAACCTGA

Фиг. 7Е

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

MPPRPSSGELWGIHLMPPRILVECLLPNGMIVTLECLREATLITIKHELF
 KEARKYPLHQLQDESSYIFVSVTQEAEREFFDETRELCDLRLFPQFLK
 VIEPVGNREEKILNREIGFAIGMPVCEFDVMKDEVDFFRRNILNVCKEA
 VDLRLDLSPHSRAMYVPPNVESSELPFKHIYNKLDKGQIIVVIWVIVSP
 NNDKQKYTLKINHDCVPEQVIAEAIKKTRSMLLSSEQLKLCVLEYQGY
 ILKVCGCDEYFLEKYPLSQYKIRSCIMLRMPNMLMAKESLYSQLPMD
 CFTMPSYSRRISTATPYMNGETSTKSLWVINSALRIKILCATYVNVNIRD
 IDKIYVRTGIYHGGEPLCDNVNTQVRPCSNPRWNEWLNVDIYIPDLPRAA
 RLCLSVKGRKGAKKEHCPLAWGNINLFDYDTLVSCKMALNLWVPVPH
 GLEDLLNPIGVTGSNPNKETPCLELEFDWFSVVKFPDMSVIEHANWSV
 SREAGFSYSHAGLSNRLARDNELRENDKEQLKAISTRDPLSEITAOBKDF
 LWTTGKHYCVTIPEILPKLLSVKWNRSRDEVAQMYCLVKDWPPPIKPEQAM
 ELLDCNYPDPVVRGFVRCLEKYLTDKLSQYLIQLVQLKYEQYLDNLL
 VRFLKALTNQRIHFFFWHLKSEMHNKTVSQRFGLLLESYCRACGMYL
 KHLNRQVEAMEKLINLTDILKQEKKDETKVQMKFLVEQMRPDMFDALQ
 GFLSPLNPAHQLGNLRLEECRIMSSAKRPLWLANENPDIMSELLFQNNBI
 IFKNGDDLQDMLTLQITRIMENIWNQOGLDLRMLPYGCLSIGDCVGLIE
 VVRNSHTIMQIQCKGGLKALQFNSHTLHQLKDKNKGIEYDAIDLFTR
 SCAGYCVATFLLGIGDRHNSNIMVKDDQLFHDGFGHLDHKKKFGYKR
 ERVPFVLTQDFLIVISKGAQECTKTREFERFQEMCYKAYLAIRQHANLEI
 NLFSMMLGSGMPELQSFDDIAYIKRTLALDKTEQEALEYFMKQMDAHHC
 GWTTKMDWIFHTIKQHALLN

Фиг. 7F

Перечень последовательностей

<110> Амген Инк.
 Фримэн, Дэниель
 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

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						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 785	Gln Leu Met Pro 790	Phe Gly Cys Leu Leu Asp 795 800
Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile 805	Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn 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> 2
 <211> 1210
 <212> BENOK
 <213> Homo sapiens

<400> 2

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
 385 390 395 400
 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 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

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> 3
 <211> 1210
 <212> BENOK
 <213> Homo sapiens

<400> 3

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
 385 390 395 400
 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 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> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 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 305	Ala Cys Gly Ala Asp 310	Ser Tyr Glu Met Glu Glu 315 320
Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys 325	Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val 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	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

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					960
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> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

 <400> 5

 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
 385 390 395 400
 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

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> 6
 <211> 1210
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens

<400> 6

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
 385 390 395 400
 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 Arg 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> 7
 <211> 1211
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens

<400> 7

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				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	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					800				
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				880					
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					960				
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 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
 385 390 395 400
 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

```

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> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 9


```

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
 385 390 395 400
 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	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									
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</																				

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> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 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 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> EEJOK
 <213> Homo sapiens

<400> 12

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
 385 390 395 400
 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> BENOK
 <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	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
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 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 785	Thr Gln Leu Met Pro 790	Phe Gly Cys Leu Leu Asp 795 800
Tyr Val Arg Glu His 805	Lys Asp Asn Ile 810	Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn 815
Trp Cys Val Gln Ile 820	Ala Lys Gly Met Asn Tyr 825	Leu Glu Asp Arg Arg 830
Leu Val His Arg Asp 835	Leu Ala Ala Arg Asn Val 840	Leu Val Lys Thr Pro 845
Gln His Val Lys Ile 850	Thr Asp Phe Gly Leu Ala 855	Lys Leu Leu Gly Ala 860
Glu Glu Lys Glu Tyr 865	His Ala Glu Gly Gly Lys 870 875	Val Pro Ile Lys Trp 880
Met Ala Leu Glu Ser 885	Ile Leu His Arg Ile Tyr 890	Thr His Gln Ser Asp 895
Val Trp Ser Tyr Gly 900	Val Thr Val Trp Glu Leu 905	Met Thr Phe Gly Ser 910
Lys Pro Tyr Asp Gly 915	Ile Pro Ala Ser Glu Ile 920	Ser Ser Ile Leu Glu 925
Lys Gly Glu Arg Leu 930	Pro Gln Pro Pro Ile Cys 935	Thr Ile Asp Val Tyr 940
Met Ile Met Ala Lys 945	Cys Trp Met Ile Asp Ala 950 955	Asp Ser Arg Pro Lys 960
Phe Arg Glu Leu Ile 965	Ile Glu Phe Ser Lys Met 970	Ala Arg Asp Pro Gln 975
Arg Tyr Leu Val Ile 980	Gln Gly Asp Glu Arg Met 985	His Leu Pro Ser Pro 990
Thr Asp Ser Asn Phe 995	Tyr Arg Ala Leu Met Asp 1000	Glu Glu Asp Met Asp 1005
Asp Val Val Asp Ala 1010	Asp Glu Tyr Leu Ile Pro 1015	Gln Gln Gly Phe 1020
Phe Ser Ser Pro Ser 1025	Thr Ser Arg Thr Pro Leu 1030	Leu Ser Ser Leu 1035
Ser Ala Thr Ser Asn 1040	Asn Ser Thr Val Ala Cys 1045	Ile Asp Arg Asn 1050
Gly Leu Gln Ser Cys 1055	Pro Ile Lys Glu Asp Ser 1060	Phe Leu Gln Arg 1065
Tyr Ser Ser Asp Pro 1070	Thr Gly Ala Leu Thr Glu 1075	Asp Ser Ile Asp 1080

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> BEJOK
 <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	

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 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> BENOK

<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

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 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 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

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	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
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
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	
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						

610	615	620
Thr Asp Asp Lys Leu Ser Gln Tyr Leu Ile Gln Leu Val Gln Val Leu 625 630 635 640		
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 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 705 710 715 720		
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 785 790 795 800		
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 865 870 875 880		
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		

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
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> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 17

Met Pro Pro Arg Pro Ser Ser Gly Glu Leu Trp Gly Ile His Leu Met		
1	5	10
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
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
 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> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 18

Met Ala Ala Leu Ser Gly 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 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	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> БЕЛОК
<213> Homo sapiens
<400> 19
```

Met Ala Ala Leu Ser Gly 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 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 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

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> EENOK
 <213> Homo sapiens

<400> 20

Met Ala Ala Leu Ser Gly 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 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 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> 21
 <211> 63
 <212> БЕЛОК
 <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 tggcactgct ttcc

24

<210> 23
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> олигонуклеотидный праймер

<400> 23
 gaaatataca gcttgcaagg actc

24

<210> 24
 <211> 24

<212> ДНК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> олигонуклеотидный праймер

 <400> 24
 aatatcagcc ttaggtgagg ctcc 24

 <210> 25
 <211> 23
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> олигонуклеотидный праймер

 <400> 25
 gaaaaagggt gggcctgagg ttc 23

 <210> 26
 <211> 26
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> олигонуклеотидный праймер

 <400> 26
 ctgcgtaaac gtcctgtgc taggtc 26

 <210> 27
 <211> 25
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> олигонуклеотидный праймер

 <400> 27
 gcacgcacac 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
 gtaaatctctg ctttatttat tccaataggt atgg 34

 <210> 34
 <211> 35
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

 <220>

<223> олигонуклеотидный праймер

<400> 34
ctacgaaagc ctctctaatt ttgtgacatt tgagc 35

<210> 35
<211> 36
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> олигонуклеотидный праймер

<400> 35
cttgctgtaa attctaagtc tgttcacgga ttgtgc 36

<210> 36
<211> 29
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> олигонуклеотидный праймер

<400> 36
ggggatctct tctgtatcc ctctcaggc 29

<210> 37
<211> 29
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> олигонуклеотидный праймер

<400> 37
gtttattgat gcgaacagtg aatatttcc 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 ctcttgggcg tgetggctgc gctctgcccg 60
gcgagtcggg ctctggagga aaagaaagtt tgccaaggca cgagtaacaa gctcacgcag 120
ttgggcactt ttgaagatca tttctcagc ctccagagga tgttcaataa ctgtgaggtg 180
gtccttggga atttggaat tacctatgtg cagaggaatt atgatcttcc cttcttaaag 240
accatccagg aggtggctgg ttatgtctc attgccctca acacagtggg gcgaattcct 300
ttggaaaacc tgcagatcat cagaggaat atgtactacg aaaattccta tgccttagca 360
gtcttatcta actatgatgc aaataaaacc ggactgaagg agctgcccat gagaaattta 420
caggaaatcc tgcattggcg cgtgcggttc agcaacaacc ctgccctgtg caacgtggag 480
agcatccagt ggcgggacat agtcagcagt gactttctca gcaacatgtc gatggacttc 540
cagaaccacc tgggcagctg ccaaaagtgt gatccaagct gtcccaatgg gagctgctgg 600
gggtgcaggag aggagaactg ccagaaactg accaaaatca tctgtgccc gacgtgctcc 660
ggcgctgccc gtggcaagtc cccagtgac tgcctgccaca accagtgtgc tgcaggctgc 720
acaggccccc gggagagcga ctgcctggtc tgcgcgaat tccgagacga agccacgtgc 780
aaggacacct gccccact catgctctac aacccacca cgtaccagat ggatgtgaac 840
cccaggggca aatacagctt tggtgccacc tgcgtgaaga agtgtcccc taattatgtg 900
gtgacagatc acggctcgtg cgtccgagcc tgtggggccg acagctatga gatggaggaa 960
gacggcgttc gcaagtgtaa gaagtgcgaa gggccttgcc gcaagtgtg taacggaata 1020
ggtattgggt aatttaaaga ctactctcc ataaatgcta cgaatattaa acaacttcaa 1080
aactgcacct ccatcagtgg cgtctccac atcctgccgg tggcatttag gggtagctcc 1140
ttcacacata ctctctctct ggateccacg gaactggata ttctgaaac cgtaaaggaa 1200
atcacagggt ttttctgat tcaggcttgg cctgaaaaca ggacggacct ccatgccttt 1260
gagaacctag aatcatacag cggcaggacc aagcaacatg gtcagtttc tcttgacgtc 1320
gtcagcctga acataacatc cttgggatta cgtccctca aggagataag tgatggagat 1380
gtgataattt caggaaacaa aaatttgtgc tatgcaata caataaactg gaaaaaactg 1440
tttgggacct ccggtcagaa aacaaaaatt ataagcaaca gaggtgaaa cagctgcaag 1500
gccacaggcc aggtctgcca tgccttgtgc tccccgagg gctgctgggg cccggagccc 1560
agggactgcg tctcttgccg gaatgtcagc cagggcaggg aatgcgtgga caagtgcaag 1620
cttctggagg gtgagccaag ggagtgtgtg gagaactctg agtgacata gtgcccaca 1680
gagtgcctgc ctacggccat gaacatcacc tgcacaggac ggggaccaga caactgtatc 1740
cagtgtgccc actacattga cggccccac tgcgtcaaga cctgcccggc aggagtcatg 1800
ggagaaaaca acacctgggt ctggaagtac gcagacgccc gccatgtgtg ccactgtgc 1860
catccaaact gcacctacgg atgcactggg ccaggtcttg aaggctgtcc aacgaatggg 1920
cctaagatcc cgtccatcgc cactgggatg gtggggggccc tctcttctg gctgggtggg 1980
gccctgggga tcggcctctt catgcgaagg cgcacatcg ttcggaagcg cagctgccc 2040
aggctgctgc aggagaggga gcttgtggag cctcttacac ccagtggaga agtcccaac 2100
cacgctctct tgaggatctt gaaggaaact gaattcaaaa agatcaaagt gctgggctcc 2160
ggtgctgtcg gcacggtgta taagggaactc tggatcccag aaggtagaga agttaaatt 2220
ccgctgctca tcaaggaatt aagagaagca acatctccga aagccaacaa ggaatcctc 2280
gatgaagcct acgtgatggc cagcgtggac aacccccacg tgtgcccct gctgggcatc 2340
tgccctaccc ccaccgtgca actcatcacg cagctcatgc ccttcggctg cctcctggac 2400
tatgtccggg aacacaaaga caatattggc tcccagtacc tgcctcaactg gtgtgtgcag 2460
atcgcaagg gcataaacta cttggaggac cgtcgttgg tgcaccgca cctggcagcc 2520
aggaaactac tggtagaaaac accgcagcat gtcaagatca cagattttgg gctggccaaa 2580
ctgctgggtg cgaagagaa agaataccat gcagaaggag gcaaagtgc tatcaagtgg 2640
atggcattgg aatcaatttt acacagaatc tataccacc agagtgatgt ctggagctac 2700
ggggtgaccg tttgggagtt gatgacctt ggatccaagc catatgacgg aatccctgcc 2760
agcgagatct cctccatcct ggagaaagga gaacgcctcc ctacgccacc catatgtacc 2820
atcgatgtct acatgatcat ggtcaagtgc tggatgatag acgcagatag tcgccccaaag 2880

ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	acccccagcg	ctaccttgct	2940
attcaggggg	atgaaagaat	gcattttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgccc	3000
ctgatggatg	aagaagacat	ggacgaogtg	gtggatgccc	acgagtagct	catcccacag	3060
cagggtttct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcctgagctc	tctgagtgca	3120
accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcatt	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
aagggaagaca	gcttcttgc	gcgatacagc	tcagaccccc	caggcgccct	gactgaggac	3240
agcatagacg	acaccttcc	ccagtgcc	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaagg	3300
cccgctggct	ctgtgcagaa	tcctgtctat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcgcccagc	3360
agagaccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccga	gtatctcaag	3420
actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttogacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
gccaagccaa	atggcatctt	taagggtccc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 41
 <211> 3633
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 41						
atgcgacct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgccc	60
gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
ttgggcaact	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgagggtg	180
gtccttggga	atttggaaat	tacctatgtg	cagaggaaat	atgatcttct	cttcttaaa	240
accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgccctca	acacagtggg	gcgaattctc	300
ttggaaaacc	tgcatgatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaatttcta	tgcttagca	360
gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaaacc	ggactgaagg	agctgccc	gagaaattta	420
caggaaatcc	tgcatggcgc	cgtgcggttc	agcaacaacc	ctgcctctgt	caacgtggag	480
agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	accaaaatca	tctgtgccc	gcagtgctcc	660
gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaca	accagtgtgc	tgccaggtgc	720
acaggccccc	ggagagcga	ctgcctggtc	tgccgcaaat	tcagagacga	agccacgtgc	780
aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aacccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
cccggaggca	aatacagctt	tgtgtgccac	tgctgaaga	agtgtcccc	taattatgtg	900
gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tgtggggcgg	acagctatga	gatggaggaa	960
gacggcgctc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
ggtattgggtg	aatttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgcggg	tgccatttag	gggtgactcc	1140
ttcacacata	ctcctctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaa	cgtaaaggaa	1200
atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	cctgaaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagtttct	tcttgcagtc	1320
gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgtccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
gtgataattt	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
tttgggacct	ccggtcagaa	aaccaaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
gccacaggcc	aggtctgcca	tgcttctgtc	tcccccgagg	gctgctgggg	cccgagcccc	1560
agggactcgg	tctcttgcgg	gaatgtcagc	caggcgagg	aatgcgtgga	caagtgcgaag	1620
cttctggagg	gtgagccaag	ggagtttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccaccca	1680
gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgcaacagg	ggggaccaga	caactgtatc	1740
cagtgtgccc	actacattga	cggcccccc	tgctcaaga	cctgcccggc	aggagtcagt	1800
ggagaaaaa	acaccttggt	ctggaagtac	gcagacgcgg	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggtcttg	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggccc	tctcttctgt	gctgggtggg	1980
gccttgggga	tgggctctt	catgcgaagg	cgcacatcg	ttcggaagcg	cacgtcgcg	2040
aggtctgtgc	aggagaggga	gcctgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160


```

gggtgcgttcg gcacgggtgta taaggggactc tggatcccag aaggtgagaa agttaaatt 2220
cccgctcgcta tcaaggaatt aagagaagca acatctccga aagccaacaa ggaaatcctc 2280
gatgaagcct acgtgatggc cagcgtggac aacccccacg tgtgcgcct gctgggcac 2340
tgccctcacct ccaccggtgca actcatcacg cagctcatgc ccttcggctg cctcctggac 2400
tatgtccggg aacacaaaga caatattggc tcccagtacc tgcctcaactg gtgtgtgcag 2460
atcgcaaaagg gcatgaacta cttggaggac cgtcgcttgg tgcaccgcga cctggcagcc 2520
aggaacgtac tggtgaaaac accgcagcat gtcaagatca cagattttgg gctggccaaa 2580
ctgctgggtg cggaagagaa agaataccat gcagaaggag gcaaagtgcc tatcaagtgg 2640
atggcattgg aatcaatttt acacagaatc tatacccacc agagtgtgtgt ctggagctac 2700
ggggtgaccg tttgggagtt gatgaccttt ggatccaagc catatgacgg aatccctgcc 2760
agcgagatct cctccatcct ggagaaagga gaacgcctcc ctcagccacc catatgtacc 2820
ctgctgggtg acatgatcat ggtcaagtgc tggatgatag acgcagatag tcgcccacaa 2880
ttccgtgagt tgatcatcga attctccaaa atggcccagag acccccagcg ctacctgttc 2940
attcaggggg atgaaagaat gcatttgcca agtcctacag actccaactt ctaccgtgcc 3000
ctgatggatg aagaagacat ggaacgacgtg gtggatgccc acgagtacct catcccacag 3060
cagggtctct ctgacagccc ctccacgtca cggactcccc tctgagctc tetgagtgca 3120
accagcaaca attccaccgt ggcttgcatt gatagaaatg ggctgcaaag ctgtcccatc 3180
aagggaagaca gcttcttgca gcgatacagc tcagacccca caggcgctct gactgaggac 3240
agcatagacg acaccttctc cccagtgcct gaatacataa accagtccgt tcccaaaagg 3300
cccgctggct ctgtgcagaa tctgtctcat cacaatcagc ctctgaaccc cgcgccacaa 3360
agagacccac actaccagga cccccacagc actgcagtgg gcaaccccga gtatctcaac 3420
actgtccagc ccacctgtgt caacagcaca ttcgacagcc ctgcccactg ggcccagaaa 3480
ggcagccacc aaattagcct ggacaacctt gactaccagc aggacttctt tcccaaggaa 3540
gccaagccaa atggcatctt taagggtccc acagctgaaa atgcagaata cctaagggtc 3600
gcgccacaaa gcagtgaatt tattggagca tga 3633

```

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

```

<400> 42
atgcgaccct cggggacggc cggggcagcg ctccctggcg tgcctggctgc gctctgcccg 60
gcgagtcggg ctctggagga aaagaaagt ttgccaggga cgagtaacaa gctcacgcag 120
ttgggcactt ttgaagatca ttttctcagc ctccagagga tgttcaataa ctgtgaggtg 180
gtccttggga atttggaat tacctatgtg cagaggaatt atgatcttct cttcttaaag 240
accatccagg aggtggtctg ttatgtctc attgcccctc acacagtggg gogaattcct 300
ttggaaaacc tgcagatcat cagaggaaat atgtactacg aaaaattccta tgccttagca 360
gtottatcta actatgatgc aaataaaacc ggactgaagg agctgcccac gaaaaattta 420
caggaaatcc tgcattggcg cgtgcgggtc agcaacaacc ctgcccctgt caacgtggag 480
agcatccagt ggcgggacat agtcagcagt gactttctca gcaacatgtc gatggacttc 540
cagaaccacc tgggcagctg ccaaaagtgt gatccaagct gtcccaatgg gagctgctgg 600
ggtgcaggag aggagaactg ccagaaactg accaaaatca tctgtgccc gcaagtgtcc 660
gggcgctgcc gtggcaagtc cccagtgac tgcctgccca accagtgtgc tgcaggtgc 720
acaggccccc gggagagcga ctgcctggtc tgcggcaaat tccgagacga agccacgtgc 780
aaggacacct gcccccaact catgctctac aaccccacca cgtaccagat ggatgtgaac 840
cccaggggca aatacagctt tgggtgccacc tgcgtgaaga agtgtcccg taattatgtg 900
gtgacagatc acggctcgtg cgtccgagcc tgtggggccg acagctatga gatggaggaa 960
gacggcgtcc gcaagtgtaa gaagtgcgaa gggccttgcc gcaaagtgtg taacggaata 1020
ggtattgggt aatttaaaga ctactctcc ataatgtcta cgaatattaa acacttcaaa 1080
aactgcacct ccactagtg cgatctccac atcctgcccg tggcatttag ggtgactcc 1140
ttcacacata ctctctctct ggatccacag gaactggata ttctgaaaac cgtaaaggaa 1200
atcacagggt ttttctgtat tcaggcttgg cctgaaaaca ggacggacct ccatgccttt 1260
gagaacctag aaatcatacg cggcaggacc aagcaacatg gtcagttttc tcttgcatc 1320
gtcagcctga acataacatc ottgggatta cgtccctca aggagataag tgatggagat 1380
gtgataatct caggaaacaa aaatttgtgc tatgcaata caataaactg gaaaaaactg 1440

```

tttgggaact	ccggtcagaa	aacccaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
gccacaggcc	aggtcttgcca	tgccttggtgc	tcccccgagg	gctgctgggg	cccggagccc	1560
agggactgcg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcaggg	aatgcgtgga	caagtgcagg	1620
cttctggagg	gtgagccaa	ggagtttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccacca	1680
gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgcacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
cagtgtgccc	actacattga	cgccccccac	tgcgtcaaga	cctgccccgc	aggagtcatg	1800
ggagaaaaca	acaccctggt	ctggaagtac	gcagacgcgc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
catccaaact	gcacctacgg	atgcaactggg	ccaggtcttg	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggcc	tcctcttgct	gctggtgggtg	1980
gccctgggga	tggcctctt	catgcgaagg	cgcacatcg	ttcggaagcg	cacgctgcgg	2040
aggctgctgc	aggagaggga	gcttggtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160
ggtgcgttcg	gcacggtgta	taagggactc	tggatcccag	aagggtgagaa	agttaaaatt	2220
cccgctgcta	tcaaaacatc	tccgaaagcc	aacaaggaaa	tcctcgatga	agcctacgtg	2280
atggccagcg	tggacaaccc	ccacgtgtgc	cgcctgctgg	gcatctgcct	cacctccacc	2340
gtgcaactca	tcacgcagct	catgcccctc	ggctgcctcc	tggactatgt	ccgggaacac	2400
aaagacaata	tgggtcccca	gtacctgctc	aactgggtgtg	tgcagatcgc	aaagggcattg	2460
aactacttgg	atggaccgtcg	cttgggtgcac	cgcgacctgg	cagccaggaa	cgtactgggtg	2520
aaaaacaccg	agcatgtcaa	gatcacagat	tttgggctgg	ccaaactgct	gggtgcggaa	2580
gagaaagaat	accatgcaga	aggaggcaaa	gtgcctatca	agtggatggc	attggaatca	2640
attttacaca	gaatctatac	ccaccagagt	gatgtctgga	gtacgggggt	gaccgtttgg	2700
gagttgatga	cctttggatc	caagccatat	gacggaatcc	ctgccagcga	gatctcctcc	2760
atcctggaga	aaggagaacg	cctccctcag	ccaccatat	gtaccatcga	tgtctacatg	2820
atcatggtca	agtgtctggat	gatagacgca	gatagtgcgc	caaagtcccg	tgagttgatc	2880
atogaattct	ccaaaatggc	cogagacccc	cagcgctacc	ttgtcattca	gggggatgaa	2940
agaaatgcatt	tgccaagtcc	tacagactcc	aactctatcc	gtgccctgat	ggatgaagaa	3000
gacatggacg	acgtgggtgga	tgcgcagcag	tacctcatcc	cacagcaggg	cttcttcagc	3060
agccctcca	cgtcacggac	tcccctcctg	agctctctga	gtgcaaccag	caacaattcc	3120
accgtggctt	gcattgatag	aaatgggctg	caaagctgtc	ccatcaagga	agacagcttc	3180
ttgcagcgat	acagctcaga	ccccacaggc	gccttgactg	aggacagcat	agacgacacc	3240
ttcctcccag	tgcctgaata	cataaaccag	tccgttccca	aaaggccccg	tggctctgtg	3300
cagaatcctg	tctatcaca	tcagcctctg	aaccccgccg	ccagcagaga	cccacactac	3360
caggaccccc	acagcactgc	agtgggcaac	cccaggtatc	tcaacactgt	ccagcccacc	3420
tgtgtcaaca	gcacattcga	cagccctgcc	cactggggcc	agaaaggcag	ccaccaaatt	3480
agcctggaca	accctgacta	cagcaggac	ttctttccca	aggaagccaa	gccaaatggc	3540
atctttaagg	gtccacagc	tgaaaatgca	gaatacctaa	gggtcgcgcc	acaaagcagt	3600
gaatttatgt	gagcatga					3618

<210> 43
 <211> 3633
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 43						
atgagaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccg	60
gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgaggtg	180
gtccttgggg	atttggaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgccctca	acacagtgga	gcgaattcct	300
ttggaaaaac	tgcagatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgccttagca	360
gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaaacc	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
caggaaatcc	tgcattggcg	cgtgcgggtc	agcaacaacc	ctgcctctgt	caacgtggag	480
agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaaactg	accaaaatca	tctgtgcccc	gcagtgtctc	660
gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgc	tgtgtccaca	accagtgtgc	tgcaggctgc	720

```

acaggccccc gggagagcga ctgectgggtc tgcgcgaaat tccgagacga agccacgtgc 780
aaggacacct gccccccact catgctctac aacccaccca cgtaccagat ggatgtgaac 840
cccgagggca aatacagctt tgggtgccacc tgcgtgaaga agtgtccccc taattatgtg 900
gtgacagatc acgggtcgtg cgtccgagcc tgtggggccg acagctatga gatggaggaa 960
gacggcgtcc gcaagtgtaa gaagtgcgaa gggccttgcc gcaagtgtg taacggaata 1020
gggtattgggt aattttaaaga ctcaactctcc ataaatgcta cgaatattaa acacttcaaa 1080
aactgcacct ccacagtggt cgaatccac atcctgcccg tggcatttag ggggtgactcc 1140
ttcacacata ctctctctct ggatccacag gaactggata ttctgaaaac cgtaaaaggaa 1200
atcacagggt ttttctgat tcaggcttgg cctgaaaaca ggacggacct ccatgccttt 1260
gagaacctag aaatcatacg cggcaggacc aagcaacatg gtcagttttc tcttgcaatc 1320
gtcagcctga acataacatc cttgggatta cgtccctca aggagataag tgatggagat 1380
gtgacaatc cgggaaacaa aaattttgtg tatgcaata caataaactg gaaaaaactg 1440
tttgggacct ccgggtcagaa aacccaaatt ataagcaaca gaggtgaaaa cagctgcaag 1500
gccacaggcc aggtctgcca tgccttgtgc tcccccgagg gctgctgggg cccggaggccc 1560
agggactgct tctcttgccc gaattgtcagc cgaggcaggg aatgcgtgga caagtgaag 1620
cttctgaaat gtgagccaag ggagtttggg gagaactctg agtgacata gtgccacca 1680
gagtgctctc ctacagccat gaacatcacc tgcacaggac ggggaccaga caactgtatc 1740
cagtgctccc actacattga cggcccccac tgcgtcaaga cctgcccggc aggagtcatt 1800
ggagaaaaa acacccctgg ctggaagtac gcagacgccc gccatgtgtg ccactgtgc 1860
catccaaact ccacctacgg atgcactggg ccaggtcttg aaggctgtcc aacgaattgg 1920
cctaagatcc cgtccatcgc cactgggatg gtggggggcc tctcttctgt gctggtgtgt 1980
gccctgggga tcggcctctt catgcgaagg cgcacatcgt ttcggaagcg cagctgtcgg 2040
aggctgctgc aggagaggga gcttgtggag cctcttacac ccagtggaga agctcccaac 2100
caagctctct ctaggatctt gaaggaaact gaattcaaaa agatcaaaat gctgggctcc 2160
ggtgcgttgc gacggtgta taagggactc tggatcccag aaggtgagaa agttaaatt 2220
cccgtcgcta tcaatgaatt aagagaagca acatctccga aagccaacaa ggaatccct 2280
gatgaagcct acgtgatggc cagcgtggac aacccccacg tgtgcgcct gctgggcatc 2340
tgcctcaact ccaccgtgca actcatcagc cagctcatgc cctcggtg cctcctggac 2400
tatgtccggg aacacaaaga caatattggc tcccagtagc tgcacactg gtgtgtgcag 2460
atcgcaaaag gcatgaacta cttggaggac cgtcgttggg tgcaccgcca cctggcagcc 2520
aggaacgtac tgggtgaaaac accgcagcat gtcaagatca cagatttttg gctggccaaa 2580
ctgctgggtc cggaaagagaa agaataccat gcagaaggag gcaaagtgc tatcaagtg 2640
atggcattgg aatcaatttt acacagaatc tataccacc agagtgtatg ctggagctac 2700
ggggtgaccc tttgggagtt gatgacctt ggatccaagc catatgacgg aatccctgcc 2760
agcgagatct cctccatcct ggagaaagga gaacgcctcc ctacgccacc catatgtacc 2820
atcgatgtct acatgatcat ggtcaagtgc tggatgatag acgcagatag tcgcccagag 2880
ttcctgtagt tgatcatcga attctccaaa atggcccag acccccagcg ctaccttgtc 2940
attcaggggg atgaaagaat gcatttgcca agtctacag actccaact ctaccgtgcc 3000
ctgatggatg aagaagacat ggacgacgtg gtggatgccc acgagtacct catcccacag 3060
cagggcttct tcagcagccc ctccacgtca cggactcccc tcttgagctc tctgagtgca 3120
accagcaaca attccaccgt ggettgcat gatagaaatg ggctgcaaag ctgtcccatc 3180
aaggaaagaca gcttcttgca gcgatacagc tcagacccca caggcgccct gactgaggac 3240
agcatagacg acaccttctt cccagtgcct gaatacataa accagtccgt tcccaaaaag 3300
ccgctggct ctgtgcagaa tctgtctat cacaatcagc ctctgaaccc cgcgccagc 3360
agagacccac actaccagga cccccacagc actgcagtgg gcaaccccga gtatctcaac 3420
actgtccagc ccacctgtgt caacagcaca ttcgacagcc ctgccactg gcccagaaa 3480
ggcagccacc aaattagcct ggacaacct gactaccagc aggaacttct tcccaaggaa 3540
gccaagccaa atggcatct taagggtccc acagctgaaa atgcagaata cctaagggtc 3600
gcgcacaaa gcagtgaatt tattggagca tga 3633

```

```

<210> 44
<211> 3633
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 44

```

atgacgacct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgccc	60
gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tggtcaataa	ctgtgaggtg	180
gtccttggga	atttggaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcttc	attgacctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
ttggaaaacc	tgcagatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgccttagca	360
gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaaac	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
caggaaatcc	tgcattggcg	cgtgcgggtc	agcaacaacc	ctgcctgtg	caacgtggag	480
agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
gggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	accaaaatca	tctgtgcccc	gcagtgtctc	660
ggggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaca	accagtgtgc	tgcaggctgc	720
acaggccccc	gggagagcga	ctgcctgtgc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccaggtgc	780
aaggacacct	ggccccact	catgctctac	aacccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
cccgaggggca	aatacagctt	tgggtgccac	tgctggaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tggtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
gagcggcgtc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
ggatttgggt	aatttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgcctg	tggtcatttag	gggtgactcc	1140
ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaaggaa	1200
atcacagggt	ttttgtctgt	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgcatgc	1320
gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
gtgataatth	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
tttgggacct	ccggtcagaa	aacaaaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
gccacaggcc	aggtctgcca	tgccttgtgc	tccccgagg	gctgctgggg	cccgagccc	1560
agggactcgc	tctcttgccg	gaatgtcagc	caggcagggg	aatgcgtgga	caagtgcgaag	1620
cttctggagg	gtgagccaag	ggagtttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccacca	1680
gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgccacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
cagtgtgccc	actacattga	cgccccccac	tgctcaaga	cctgccccgc	aggagtcatg	1800
ggagaaaaaca	acacctgggt	ctggaaagtac	gcagacgcgc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
catccaaact	gcacctacgg	atgcaactggg	ccaggtcttg	aaggtgtgct	aacgaatggg	1920
cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtgggggccc	tectcttget	gctggtggtg	1980
gccttgggga	tgggcctctt	catgcgaagg	cgcacacatc	ttcggaagcg	cacgtgctgg	2040
aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaaag	gctgggtctc	2160
gggtcggttc	gcacggtgta	taagggaactc	tggtatccag	aaggtgagaa	agttaaaatt	2220
cccgtcgtca	tcaagggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgcgcgct	gctggggcatc	2340
cgctccacct	ccacctgtga	actcatcacg	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagtacc	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
atcgcaaaag	gcattgaacta	cttggaggac	cgtcgtcttg	tgccacgcga	cctggcagcc	2520
aggaaacgtac	tgggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatthttg	gctggccaaa	2580
ctgctgggtg	cggaaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgc	tatcaagtgg	2640
atggcatttg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtgatgt	ctggagctac	2700
gggtgacccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
agcgagatct	cctccatcct	ggagaaaagg	gaaogcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggtgatag	acgcagatag	tcgcccaaa	2880
ttcgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccgag	acccccagcg	ctacctgtgc	2940
attcaggggg	atgaagaagt	gcatttgcca	agtcctacag	actccaaact	ctaccgtgcc	3000
ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccc	acgagtacct	catcccacag	3060
cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tctgagctc	tctgagtgc	3120
accagcaaca	attccacgtg	ggcttgcatc	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
aagggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgctct	gactgaggac	3240
agcatagacg	acaccttctc	cccagtgcc	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaagg	3300
cccgtgggtc	ctgtgcagaa	tctgtcttat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcgcccagc	3360
agagaccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccca	gtatctcaac	3420

actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
gccaaagccaa	atggcatctt	taagggctcc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 45

<211> 3633

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 45

atgcgaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgtctggctgc	gctctgccc	60
gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgaggtg	180
gtccttgagg	atgttgaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcttc	attgccctca	acacagtgga	gcgaattctt	300
ttggaaaacc	tgcatatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcccttagca	360
gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaaac	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
caggaaatcc	tgcatggcgc	cgtgcgggtc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
cagaaccacc	tggtcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
gggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	accaaaatca	tctgtgccca	gcagtgtctc	660
gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaca	accagtgctc	tgcaaggctgc	720
acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgccgcaa	tccgagacga	agccacgtgc	780
aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aacccaccca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
cccgagggca	aatacagctt	tggtgccacc	tgctgaaga	agtgtccccc	taattatgtg	900
gtgacagatc	acggctcgtg	cgctccgagc	tgtggggccc	acagctatga	gatggaggaa	960
gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
gggtattgggtg	aatttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcttgccgg	tggtcatttag	gggtgactcc	1140
ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	cttgaaaaca	ggaaggacct	ccatgccttt	1260
gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgcatgc	1320
gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
gtgataattt	caggaaacaa	aaattttgtg	tatgcaaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
tttgggacct	ccggtcagaa	aaccaaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
gccacaggcc	aggtctgcca	tgcttctgtg	tccccgagg	gctgctgggg	cccgaggccc	1560
agggactgcg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcaggg	aatgcgtgga	caagtgcgaag	1620
cttctggagg	gtgagccaa	ggagtctgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccaccca	1680
gagtgctctg	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacacggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
cagtgctgcc	actacattga	cggccccccac	tgctgcaaga	cctgccccgg	aggagtcatt	1800
ggagaaaaca	acaccctggt	ctggaagtac	gcagaagccc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
catccaaact	gcacctacgg	atgcaactgg	ccaggtcttg	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
cctaagatcc	cgtccatcgc	caactgggatg	gtggggggccc	tcctcttgct	gctggtgggtg	1980
gccttgggga	tcggcctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgtgctgg	2040
aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160
gggtgcgttcg	gcacgggtga	taagggactc	tgatcccgag	aagggtgagaa	agttaaaatt	2220
cccgctcgcta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgccgcct	gctgggcacc	2340
tgccctacct	ccaccgtgca	actcatcatg	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
tatgtccggg	aacacaaaaga	caatattggc	tcccagtagc	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
atcgcaaagg	gcatagaacta	cttgaggagc	cgtgccttgg	tgacccgcga	cctggcagcc	2520
aggaaacgtac	tggtgaaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagattttgg	gctggccaaa	2580
ctgctgggtg	cggaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgcc	tatcaagtgg	2640
atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tataccacc	agagtgatgt	ctggagctac	2700

ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tgcgccaag	2880
ttccgtgagt	tgatcatcga	attotccaaa	atggcccgag	accccagcg	ctacctgtc	2940
attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccg	acgagtaact	catcccacag	3060
cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcctgagctc	tctgagtgc	3120
accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcatt	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgccct	gactgaggac	3240
agcatagacg	acaccttctc	cccagtgcct	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaagg	3300
cccgtctggc	ctgtgcagaa	tcctgtctat	cacaatcagc	ctctgaacct	cgcgcccagc	3360
agagaccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccca	gtatctcaac	3420
actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaggaa	3540
gccaagccaa	atggcatctt	taagggctcc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 46

<211> 3636

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 46

atgcgacctt	ccgggaacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccg	60
gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgagggtg	180
gtccttggga	atttggaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatcttct	cttcttaaag	240
acctccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgccccta	acacagtggg	gcgaattcct	300
ttggaaaacc	tgcatatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgccttagca	360
gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaaac	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
caggaatacc	tgcatggcgc	cgtgcggttc	agcaacaacc	ctgcccctgtg	caacgtggag	480
agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccattgg	gagctgctgg	600
ggtgacagg	aggagaactg	ccagaaaactg	accaaaatca	tctgtgccc	gcagtgctcc	660
gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgc	tgtgcccaca	accagtgtgc	tgcaggctgc	720
acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgccgcaaat	tcgagagcga	agccacgtgc	780
aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aacccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
cccaggggca	aatacagctt	tgggtgccac	tgcgtgaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tgtggggccc	acagctatga	gatggaggaa	960
gacggcgctc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
ggtattgggtg	aatttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgcctg	tggcatttag	gggtgactcc	1140
ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
atcacaggg	ttttgctgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagtttct	tcttgcatgc	1320
gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgtccctcca	aggagataag	tgatggagat	1380
gtgataat	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
tttgggacct	ccggtcagaa	aaccaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaa	cagctgcaag	1500
gccacaggcc	aggtctgcca	tgccctgtgc	tcccccgagg	gctgctgggg	cccggagccc	1560
agggactgcg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcagg	aatgcgtgga	caagtgcag	1620
cttctggagg	gtgagccaag	ggagtgtgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccaccca	1680
gagtgccctg	ctcaggccat	gaacatcacc	tgcacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
cagtgtgccc	actacattga	cggccccccac	tgcgtcaaga	cctgcccggc	aggagtcatg	1800
ggagaaaaca	acacccctgt	ctggaagtac	gcagtcgccc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggtcttg	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggcc	tcctcttgct	gctggtggtg	1980

gccttgggga	tgggctctt	catggaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgctgcgg	2040
aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160
ggtgctgttc	gcacggtgta	taagggaact	tggtatccag	aaggtagaga	agttaaaatt	2220
cccgctgcta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aaccaccccc	acgtgtgccc	cctgctgggc	2340
atctgectca	cctccaccgt	gcaactcacc	acgcagctca	tgcctctcgg	ctgctcctcg	2400
gactatgtcc	gggaacacaa	agacaatatt	ggctcccagt	acctgctcaa	ctggtgtgtg	2460
cagatcgcaa	agggcatgaa	ctacttggag	gaccgtcgct	tggtgcaccg	cgacctggca	2520
gccaggaacg	tactggtgaa	aacaccgcag	catgtcaaga	tcacagattt	tgggctggcc	2580
aaactgctgg	gtgctggaaga	gaaagaatac	catgcagaag	gaggcaaagt	gcctatcaag	2640
tggatggcat	tggaaatcaat	tttacacaga	atctataccc	accagagtga	tgtctggagc	2700
tacgggggtga	ccgtttggga	gttgatgacc	tttggatcca	agccatatga	cggaatccct	2760
gccagcgaga	tctctcccat	cctggagaaa	ggagaacgcc	tccctcagcc	accatatgtt	2820
accatcgatg	tctacatgat	catggtcaag	tgctggatga	tagacgcaga	tagtcgcccc	2880
aagttccgtg	agttgatcat	cgaattctcc	aaaatggccc	gagaccccca	gcgtacacct	2940
gtcattcagg	gggatgaaa	aatgcatttg	ccaagtccca	cagactccaa	cttctaccgt	3000
gccctgatgg	atgaagaaga	catggacgac	gtggtggatg	ccgacgagta	cctcatccca	3060
cagcagggct	tcttcagcag	cccctccacg	tcacggactc	cctcctgag	ctctctgagt	3120
gcaaccagca	acaattccac	cgtggcttgc	attgatagaa	atgggctgca	aagctgtccc	3180
atcaagggaag	acagcttctt	gcagcgatag	agctcagacc	ccacaggcgc	cttgactgag	3240
gacagcatag	acgacacctt	cctcccagtg	cctgaataca	taaaccagtc	cgttcccaaa	3300
aggcccgctg	gctctgtgca	gaatcctgtc	tatcacaatc	agcctctgaa	ccccgcgccc	3360
agcagagacc	cacactacca	ggacccccac	agcactgcag	tgggcaaccc	cgagtatctc	3420
aacactgtcc	agcccacctg	tgtcaacagc	acattcgaca	gccctgcccc	ctgggcccag	3480
aaaggcagcc	accaaattag	cctggacaa	cctgactacc	agcaggactt	ctttcccagg	3540
gaagccaagc	caaattggcat	ctttaagggc	tccacagctg	aaaatgcaga	atacctaagg	3600
gtcgcgccac	aaagcagtga	atttatttga	gcatga			3636

<210> 47

<211> 3633

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 47

atgagaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccg	60
gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagtt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgaggtg	180
gtccttggga	atttggaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatcttcc	cttcttaaag	240
accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcttc	attgccctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
ttggaaaacc	tgcatgatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcttagca	360
gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaacc	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
caggaaatcc	tgcatggcgc	cgtgcgggtc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	accaaataca	tctgtgcccc	gcagtgtctc	660
gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaca	accagtgtgc	tcgaggctgc	720
acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aacccaccca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
cccaggggca	aatacacgctt	tggtgccacc	tgctgaaga	agtgtccccc	taattatgtg	900
gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tgtggggccc	acagctatga	gatggaggaa	960
gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacgggaata	1020
ggtatttggtg	aatttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgccgg	tggcatttag	gggtgactcc	1140
ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260

gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgagtc	1320
gtcagcctga	acataaacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
gtgataattt	caggaaacaa	aaattttgtc	tatgcaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
tttgggacct	ccggtcagaa	aaccaaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
gccacaggcc	aggcttgcca	tgccttgtgc	tccccgagg	gctgctgggg	ccccgagccc	1560
agggactgcg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcaggg	aatgcgtgga	caagtgcaag	1620
cttctggagg	gtgagccaag	ggagtttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccaccca	1680
gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgcacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
cagtgtgccc	actacattga	cggccccccac	tgcgtcaaga	cctgcccggc	aggagtcattg	1800
ggagaaaaca	acaccttggt	ctggaagtac	gcagacgccg	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggtcttg	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggccc	tcctcttctg	gctgggtggtg	1980
gccttgggga	tcggcctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgctgcgg	2040
aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160
ggtgcgttcg	gcacggtgta	taagggaactc	tggatcccag	aagggtgagaa	agtaaaaatt	2220
cccgctcgta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaatctctc	2280
gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgccgctc	gctgggcattc	2340
tgcctcacct	ccaccgtgca	actcatcacg	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagtagc	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
atcgcaagg	gcataaacta	cttggaggac	cgctcgcttg	tgcacccgca	cctgggcagcc	2520
aggaaactac	tggtgaaaaa	accgcggcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
ctgctgggtg	cggagagaaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgc	tatcaagtgg	2640
atggcatttg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtgatgt	ctggagctac	2700
gggggtgacc	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
ctgctgggtc	acatgatcat	ggtcaagtg	tggatgatag	acgcagatag	tcgcccacaa	2880
ttcctgtagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccgag	acccccagcg	ctaccttgtc	2940
attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccc	acgagtacct	catcccacag	3060
cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcctgagctc	tctgagtcca	3120
accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcatt	gatagaaatg	ggctgcaaa	ctgtcccatc	3180
aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgccct	gactgaggac	3240
agcatagacg	acaccttcct	cccagtgcct	gaatacataa	accagtcctg	tcccaaaaag	3300
cccgttggtc	ctgtgcagaa	tcctgtctat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcgccccagc	3360
agagaccacc	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaacccgga	gtatctcaac	3420
actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccc	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
gccaaagcaa	atggcatctt	taagggtccc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 48

<211> 3633

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 48

atgcgacctc	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgtgtgctgc	gctctgcccg	60
gcgagtccgg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
ttgggcaact	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgaggtg	180
gtccttgagg	atttggaat	taoctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaa	240
accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcttc	attgcctcca	acacagtggg	gcgaattcct	300
ttggaaaacc	tcagatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcttagca	360
gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaacc	ggactgaagg	agctgcccat	gagaaattta	420
caggaaatcc	tgcattggcg	cgtgcgggtc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540

cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	acccaaatca	tctgtgcca	gcagtgtctc	660
gggcgctgcc	tgggcaagtc	ccccagtgc	tgctgccaca	accagtgtgc	tgcaggctgc	720
acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aaccccccca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
cccagaggca	aatacagctt	tggtgccacc	tgctgaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
gtgacagatc	acggctcgtg	cgteccagcc	tgtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
gacggcgctc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
ggtattgggtg	aatttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgccgg	tggcatttag	gggtgactcc	1140
ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgcatgc	1320
gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
gtgataatttt	caggaaacaa	aaattttgtc	tatgcaaaata	caataaaactg	gaaaaaactg	1440
tttgggacct	cgggtcagaa	aaccaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
gcoacaggcc	aggtctgcca	tgccttgtgc	tccccogagg	gctgctgggg	cccgagccc	1560
agggaactgcg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cagggcagg	aatgcgtgga	caagtgcgaag	1620
cttctggagg	gtgagccaag	ggagtttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccacca	1680
gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1800
ggagaaaaca	acaccctggt	ctgggaagta	gcagacgccg	gccatgtgtg	ccactgtgct	1860
catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggtcttg	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
cctaagatcc	cgteccatgc	cactgggatg	gtggggggcc	tctcttctgt	gctgggtgtg	1980
gccctgggga	tgggctctt	catgcgaagg	cgcacatcg	ttcggaagcg	cacgtgcgg	2040
aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggtctc	2160
ggtgctgttc	gcacggtgta	taagggaactc	tggatcccag	aagggtgagaa	agttaaaatt	2220
ccgctcgcta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aaccccacg	tgtgcgcgct	gctgggcate	2340
tgcctcacct	ccaccgtgca	actcatcagc	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
tatgtccggg	aacacaaaaga	caatatgggc	tcccagtaac	tgtccaactg	gtgtgtgcag	2460
atcgcaaaag	gcatgaacta	cttggaggac	cgtcgcttgg	tgcaccgcga	cctggcagcc	2520
aggaaactac	tggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
ctgctgggtg	cggagagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgcc	tatcaagtgg	2640
atggcatttg	aatcaatttt	acacagaatc	tataccacac	agagtgatgt	ctggagctac	2700
ggggtgacgc	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgoc	2760
agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
atcgatgtct	acatgatcat	ggccaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tgcaccaag	2880
ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccgag	acccccagcg	ctacctgtc	2940
attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtccatcac	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
ctgatggatg	aagaagacat	ggacgaagtg	gtggatgccg	acgagtacct	catcccacag	3060
cagggtcttct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tctgagctc	tctgagtgc	3120
accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcat	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
aagggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgctct	gactgaggac	3240
agcatagacg	acaccttctc	cccagtgcct	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaagg	3300
cccgtggtct	ctgtgcagaa	tctgtctat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcgccacgc	3360
agagaccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccg	gtatctcaac	3420
actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
ggcagccacc	aaattagcct	ggacaacct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
gccaagccaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 49

<211> 3633

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 49

atgacgacct	cggggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccg	60
gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcaccgag	120
ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgaggtg	180
gtccttgagg	atttggaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatcttct	cttcttaaa	240
accatocagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgcoctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
ttggaaaacc	tgcagatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcttagtga	360
gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaaacc	ggactgaagg	agctgcccct	gagaaattta	420
caggaaatcc	tgcattggcg	cgtgcgggtc	agcaacaacc	ctgcccctgt	caacgtggag	480
agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	accaaaatca	tctgtgccca	gcagtgtctc	660
ggcgctgccc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgtgcccaca	accagtgtgc	tcagggtctc	720
acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgccgcaa	tcagagacga	agccacgtgc	780
aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aaccccccca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
cccgagggca	aatacagctt	tgggtgcccc	tgcgtgaaga	agtgctcccc	taattatgtg	900
gtgacagatc	acggctcgtg	cgctccagcc	tgtggggccc	acagctatga	gatggaggaa	960
gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
ggtattgggtg	aattttaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctggccg	tggcatttag	gggtgactcc	1140
ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgacgtc	1320
gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
gtgataat	caggaaacaa	aaat	ttgtgc	tatgcaata	caataaactg	1440
tttgggacct	cgggtcagaa	aaacaaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
gccacaggcc	aggtctgcca	tgcttgtgc	tcocccgagg	gctgctgggg	cccgagccc	1560
agggactg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcagg	aatgctggga	caagtgcag	1620
cttctggagg	gtgagccaag	ggagttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccacca	1680
gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
cagtgtgccc	actacattga	cggcccccc	tgctcaaga	cctgccccgc	aggagtcatg	1800
ggagaaaaca	acaccctggt	ctggaagtac	gcagacgccc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggtcttg	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtgggggccc	tcctcttgc	gctgggtgtg	1980
gccttgggga	tcggcctctt	catgcgaagg	cgcacacatc	ttcggaaagg	cacgctgcgg	2040
aggctgtcgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaaag	gctgggtctc	2160
ggtgcgttcg	gcacggtgta	taagggaact	tgatccccag	aagggtgaga	agttaaaatt	2220
cccgctccta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatctct	2280
gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aaacccccac	tgtgcccgc	gctgggcac	2340
tgctcactct	ccaccgtgca	actcatcacg	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcacagtag	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
atcgcaagg	gcatagacta	cttggaggac	cgctgcttgg	tgacccgcga	cctggcagcc	2520
aggaacgtac	tgggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
ctgctgggtg	cgggaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgcc	tatcaagtgg	2640
atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tataccacc	agagtgtatg	ctggagctac	2700
ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgacocct	ggatccaaag	catatgacgg	aatccctgcc	2760
agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tcgccccaa	2880
ttcgtgag	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	accccagcg	ctacctgtc	2940
attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccg	acgagtacct	catccacag	3060
cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcctgagctc	tctgagtgca	3120
accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcatt	gatagaaatg	ggctgcaaa	ctgtcccatc	3180
aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgctct	gactgaggac	3240
agcatagacg	acaccttctt	cccagtgcct	gaatacataa	accagtccgt	tcacaaaagg	3300

cccgtctggct	ctgtgcagaa	tcctgtctat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcgcccagc	3360
agagaccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtg	gcaacccga	gtatctcaac	3420
actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgccactg	ggcccagaaa	3480
ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaggaa	3540
gccaaagcaa	atggcatctt	taagggtcc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
gcgccacaaa	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	atagtgaact	tagaatgcct	ccgtgaggt	120
acatttaata	ccataaagca	tgaactatct	aaagaagcaa	gaaaataccc	cctccatcaa	180
cttcttcaag	atgaatcttc	ttacattttc	gtaagtgtta	cccaagaagc	agaaagggaa	240
gaattttttg	atgaaacaag	acgactttgt	gaccttcggc	tttttcaacc	cttttttaaaa	300
gtaattgaac	cagtaggcaa	ccgtgaagaa	aagatccctc	atcgagaaat	tggttttgct	360
atcggcacgc	cagtgtgtga	atttgatatg	gttaaagatc	cagaagtaca	ggacttccga	420
agaaatattc	tgaacgtttg	taaagaagct	gtggatctta	gggacctcaa	ttcacctcat	480
agtagagcaa	tgtatgtcta	tcctccaaat	gtagaatctt	caccagaatt	gccaaagcac	540
atatataata	aattagataa	agggcaataa	atagtgggtg	tctgggtaat	agtttctcca	600
aataatgaca	agcagaagta	tactctgaaa	atcaaccatg	actgtgtacc	agaacaagta	660
attgctgaag	caatcaggaa	aaaaactcga	agtatgttgc	tatcctctga	acaactaaaa	720
ctctgtgttt	tagaatatca	gggcaagtat	attttaaaag	tgtgtggatg	tgatgaatac	780
ttcctagaaa	aatatcctct	gagtcagtat	aagtatataa	gaagctgtat	aatgcttggg	840
aggatgcccc	atttgatggt	gatggctaaa	gaaagcctct	attctcaact	gccaatggac	900
tgtttttacaa	tgccatctta	ttccagacgc	atttccacag	ctacaccata	tatgaatgga	960
gaaacatcta	caaaatccct	ttgggttata	aatagtgcac	tcagaataaa	aattctttgt	1020
gcaacctacg	tgaatgtaa	tattcgagac	attgataaga	tctatgttcg	aacagggtatc	1080
taccatggag	gagaaccctt	atgtgacaat	gtgaacactc	aaagagtacc	ttgttccaat	1140
cccagtgga	atgaatggct	gaattatgat	atatacatc	ctgatcttcc	togtgcctgc	1200
cgactttggc	tttccatttg	ctctgtttaa	ggccgaaagg	gtgctaaaga	ggaacactgt	1260
ccattggcat	ggggaaatat	aaacttggtt	gattacacag	acactctagt	atctggaaaa	1320
atggctttga	atctttggcc	agtacctcat	ggactagaag	atttgcctga	ccctattgggt	1380
gttactggat	caaatccaaa	taaagaaact	ccatgcttag	agttggagtt	tgactgggtc	1440
agcagtgtgg	taaaagttcc	agatatgtca	gtgattgaag	agcatgccaa	ttggtctgta	1500
ttcccagaag	caggatttag	ctattccac	gcaggactga	gtaacagact	agctagagac	1560
aatgaattaa	gggaaaatga	caaagaacag	ctcaaagcaa	tttctacacg	agatcctctc	1620
tctgaaatca	ctgcgcagga	gaaagatttt	ctatggacca	caggtaaaca	ctattgtgta	1680
actatccccg	aaattctacc	caaattgctt	ctgtctgtta	aatggaattc	tagagatgaa	1740
gtagcccaga	tgtattgctt	ggtaaaaagat	tggcctccaa	tcaaacctga	acaggctatg	1800
gaacttctgg	actgtaatta	cccagatcct	atggttcgag	gttttgctgt	tcgggtgcttg	1860
gaaaaatatt	taacagatga	caaactttct	cagtatttaa	ttcagctagt	acaggctcta	1920
aaatatgaac	aatatttgga	taacttgctt	gtgagatttt	tactgaagaa	agcattgact	1980
aatcaaagga	ttgggcactt	tttcttttgg	catttaaaat	ctgagatgca	caataaaaaca	2040
gttagccaga	ggtttggcct	gcttttgag	tcctattgtc	gtgcatgtgg	gatgtatttg	2100
aagcacctga	ataggcaagt	cgaggcaatg	gaaaagctca	ttaacttaac	tgacattctc	2160
aaacaggaga	agaaggatga	aacacaaaag	gtacagatga	agtttttagt	tgagcaaatg	2220
aggcgaccag	atttcatgga	tgcctctacg	ggctttctgt	ctcctctaaa	ccctgctcat	2280
caactaggaa	acctcaggct	tgaagagtgt	cgaattatgt	cctctgcaaa	aaggccactg	2340
tggttgaatt	gggagaaccc	agacatcatg	tcagagttac	tgtttcagaa	caatgagatc	2400
atctttaaaa	atggggatga	tttaocgcaa	gatatgctaa	cacttcaaat	tattcgtatt	2460
atggaaaata	tctggcaaaa	tcaaggtctt	gatcttcgaa	tgttacctta	tggttgctctg	2520
tcaatcgggtg	actgtgtggg	acttattgag	gtggtgcgaa	attctcacac	tattatgcaa	2580

attcagtgca	aaggcggctt	gaaaggtgca	ctgcagttca	acagccacac	actacatcag	2640
tggctcaaag	acaagaacaa	aggagaaata	tatgatgcag	ccattgacct	gtttacacgt	2700
tcatgtgctg	gatactgtgt	agctaccttc	atthtgggaa	ttggagatcg	tcacaatagt	2760
aacatcatgg	tgaaagacga	tggacagctg	tttcatatag	atthtggaca	ctthtggat	2820
cacaagaaga	aaaaatttgg	ttataaacga	gaactgtgtc	catttgtttt	gacacaggat	2880
ttcttaatag	tgattagtaa	aggagcccaa	gaatgcacaa	agacaagaga	atttgagagg	2940
tttcaggaga	tgtgttacaa	ggcttatcta	gctattcgac	agcatgccaa	tctcttcata	3000
aatctthtct	caatgatgct	tggctctgga	atgcccagaa	tacaatcttt	tgatgacatt	3060
gcatacatcc	gaaagaccct	agccttagat	aaaactgagc	aagaggcttt	ggagtatttc	3120
atgaacaaaa	tgaatgatgc	acatcatggt	ggctggacaa	caaaaatgga	ttggatcttc	3180
cacacaatta	aacagcatgc	attgaactga				3210

<210> 51

<211> 2301

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 51

atggcggcgc	tgagcgggtg	cggtgggtgg	ggcggggagc	cgggccaggc	tctgttcaac	60
ggggacatgg	agcccggagg	cggcgccggc	gcccggcgcc	cgccctcttc	ggctgcccag	120
cctgccattc	cggaggagggt	gtggaatata	aaacaaatga	ttaagttgac	acaggaacat	180
atagaggccc	tattggacaa	atthtggggg	gagcataatc	caccatcaat	atatctggag	240
gcctatgaag	aatacaccag	caagctagat	gcactccaac	aaagagaaca	acagttattg	300
gaatctcttg	ggaacgggaa	tgatthtctt	gtthtctagc	ctgcataaat	ggataccggt	360
acatctctct	cctctcttag	cctthtcagt	ctaccttcat	ctctthtcagt	thtthcaaat	420
cccacagatg	tggcacggag	caaccccaag	tcaccacaaa	aacctatcgt	tagagtcttc	480
ctgcccaca	aacagaggac	agtggtaact	gcaagggtgt	gagttacagt	ccgagacagt	540
ctaaagaaag	cactgatgat	gagagggtct	atcccagagt	gctgtgctgt	ttacagaatt	600
caggatggag	agaagaaacc	aattgggttg	gacactgata	thtctcggct	tactggagaa	660
gaattgcatg	tggagtggtt	ggagaatgtt	ccacttacaa	cacacaactt	tgtaaggaaa	720
acgtthtcca	ccttagcatt	ttgtgacttt	tgtagaaagc	tgctthtcca	gggtthtccc	780
tgthcaaacat	gtggttataa	atthcaccag	cgttgtagta	cagaagtthc	actgattgtt	840
gttaattatg	accaacttga	thtctgtgtt	gtctccaagt	ctthtgaaca	ccacccaata	900
ccacagggaag	aggcgtcctt	agcagagact	gcctaacat	ctggatcacc	ccctthccga	960
cccgcctcgg	actctatttg	gcccacaaat	ctcaccagtc	cgtctccttc	aaaatccatt	1020
ccaattccac	agcccttccg	accagcagat	gaagatcacc	gaaatcaatt	tgggcaacga	1080
gaccgatcct	catcagctcc	caatgtgcat	ataaacacaa	tagaacctgt	caatattgat	1140
gacttgatta	gagaccaagg	atthcgtggg	gatggaggat	caaccacagg	thtgtctgct	1200
accccccttg	cctcattacc	tggctcacta	actaacgtga	aagccttaca	gaaatctcca	1260
ggacctcagc	gagaaaggaa	gtcatcttca	tcctcagaag	acaggaatcg	aatgaaaaa	1320
cttggtagac	gggactcgag	tgatgattgg	gagattcctg	atgggcagat	tacagtggga	1380
caaagaattg	gatctggatc	atthtgaaca	gtctacaagg	gaaagtggca	tgggtgatgt	1440
gcagtgaaaa	tgthgaatgt	gacagcacct	acacctcagc	agttacaagc	ctthcaaaat	1500
gaagtaggag	tactcaggaa	aacacgacat	gtgaatatcc	tactcttcat	gggctattcc	1560
acaaagccac	aactggctat	tgthaccag	tgggtgtgag	gctccagctt	gtatcaccat	1620
ctccatatca	ttgagaccaa	atthttagatg	atcaaaacta	tagatattgc	acgacagact	1680
gcacagggca	tggattactt	acacgccaag	tcaatcatcc	acagagacct	caagagtaat	1740
aatatatttc	ttcatgaaga	cctcacagta	aaaatagggt	atthtgggtc	agctacagag	1800
aatctctgat	ggagtgggtc	ccatcagttt	gaacagttgt	ctggatccat	thtgtggatg	1860
gcaccagaag	tcatacagaat	gcaagataaa	aatccataca	gctthcagtc	agatgtatat	1920
gcatttggaa	ttgttctgta	tgaattgatg	actggacagt	tacctatttc	aaacatcaac	1980
aacagggacc	agataattht	tatgggtggg	cgaggatacc	tgtctccaga	tctcagtaag	2040
gtacggagta	actgtccaaa	agccatgaag	agattaatgg	cagagtgcct	caaaaagaaa	2100
agagatgaga	gaccactctt	tcctccaaat	ctgcctctta	ttgagctgct	ggcccgctca	2160
ttgccccaaa	ttcaccgcag	tgcatacaga	cctccttgga	atcgggctgg	thtccaaaca	2220
gaggattttha	gtctatatgc	ttgtgcttct	ccaaaaacac	ccatccaggc	agggggatat	2280

gggtgcgtttc ctgtccactg a

2301

<210> 52

<211> 186

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 52

gaagcctacg	tgatggccag	cgtggacaac	ccccacgtgt	gccgcctgct	gggcactctgc	60
ctcacctcca	cogtgcaact	catcacgcag	ctcatgccct	tcggctgcct	cctggactat	120
gtccggggaac	acaaagacaa	tattggctcc	cagtaacctgc	tcaactgggtg	tgtgcagatc	180
gcaaag						186

<210> 53

<211> 3207

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 53

atgcctccaa	gaccatcatc	aggtgaactg	tggggcatcc	acttgatgcc	cccaagaatc	60
ctagtagaat	gtttactacc	aaatggaatg	atagtgactt	tagaatgcct	cogtgaggct	120
acattaataa	ccataaagca	tgaactatct	aaagaagcaa	gaaaataccc	cctccatcaa	180
cttcttcaag	atgaatcttc	ttacatttcc	gtaagtgtta	cccaagaagc	agaaagggaa	240
gaattttttg	atgaaacaag	acgactttgt	gaccttcggc	tttttcaacc	ctttttaaaa	300
gtaattgaac	cagtaggcaa	cogtgaagaa	aagatcctca	atcgagaaat	tggttttgc	360
atcggcatgc	cagtgtgtga	atgtgatatg	gttaaagatc	cagaagtaca	ggacttccga	420
agaaatattc	tgaacgtttg	taaagaagct	gtggatctta	gggacctcaa	ttcaacctcat	480
agtagagcaa	tgtatgtcta	tcctccaaat	gtagaatctt	caccagaatt	gccaaagcac	540
atatataata	aattagataa	agggcaaata	atagtggtga	tctgggtaat	agtttctcca	600
aataatgaca	agcagaagta	tactctgaaa	atcaacctatg	actgtgtacc	agaacaagta	660
attgctgaag	caatcaggaa	aaaaactcga	agtatgttgc	tatcctctga	acaactaaaa	720
ctctgtgttt	tagaatatca	gggcaagtat	attttaaaaag	tgtgtggatg	tgatgaatac	780
ttcctagaaa	aatatcctct	gagtcagtat	aagtatataa	gaagctgtat	aatgcttggg	840
aggatgccca	atgtgatgtt	gatggctaaa	gaaagcctct	attctcaact	gccaatggac	900
tgttttaca	tgccatctta	ttccagacgc	atttccacag	ctacaccata	tatgaatgga	960
gaaacatcta	caaaatccct	ttgggttata	aatagtgac	tcagaataaa	aattctttgt	1020
gcaacctacg	tgaatgtaaa	tattcgagac	attgataaga	tctatgttcg	aacaggatatc	1080
taccatggag	gagaacctct	atgtgacaat	gtgaacactc	aaagagtacc	ttgttccaat	1140
cccagggtgga	atgaatggct	gaattatgat	atatacatct	ctgatcttcc	tcgtgctgct	1200
cgactttgcc	tttccatttg	ctctgtttaa	ggccgaaagg	gtgctaaaga	ggaacactgt	1260
ccattggcat	ggggaaatat	aaacttggtt	gattacacag	acactctagt	atctggaaaa	1320
atggctttga	atctttggcc	agtacctcat	ggactagaag	atgtgtgaa	ccctattgggt	1380
gttactggat	caaatccaaa	taaagaaact	ccatgcttag	agttggagtt	tgactggttc	1440
agcagtgtgg	taaagttccc	agatatgtca	gtgattgaag	agcatgccaa	ttggtctgta	1500
tcccgagaag	caggatttag	ctattccac	gcaggactga	gtaacagact	agctagagac	1560
aatgaattaa	gggaaaatga	caaagaacag	ctcaaagcaa	tttctacacg	agatcctctc	1620
tctaaaatca	ctgagcagga	gaaagatttt	ctatggagtc	acagacacta	ttgtgtaact	1680
atccccgaaa	ttctacccaa	attgctcttg	tctgttaaata	ggaattctag	agatgaagta	1740
gccagatgt	attgcttgggt	aaaagattgg	cctccaatca	aaactgaaca	ggctatggaa	1800
cttctggact	gtaattacc	agatcctatg	gttcgagggtt	ttgctgttcg	gtgcttgga	1860
aaatatttaa	cagatgacaa	actttctcag	tatttaattc	agctagtaca	ggctctaaaa	1920
tatgaacaat	atgtggataa	cttgcctgtg	agatttttac	tgaagaaagc	attgactaat	1980
caaaggattg	ggcacttttt	cttttggcat	ttaaaatctg	agatgcacaa	taaaacagtt	2040
agccagaggt	ttggcctgct	tttggagtc	tattgtcgtg	catgtgggat	gtatttgaag	2100
cacctgaata	ggcaagtcga	ggcaatggaa	aagctcatta	acttaactga	cattctcaaa	2160

caggagaaga	aggatgaaac	acaaaaggta	cagatgaagt	ttttagttga	gcaaatgagg	2220
cgaccagatt	tcattggatgc	tctacagggc	tttctgtctc	ctctaaaccc	tgctcatcaa	2280
ctaggaaacc	tcaggcttga	agagtgtcga	attatgtcct	ctgcaaaaag	gccactgtgg	2340
ttgaattggg	agaaccacga	catcatgtca	gagttactgt	ttcagaacaa	tgagatcatc	2400
tttaaaaaatg	gggatgattt	acggcaagat	atgctaacac	ttcaaattat	tcgtattatg	2460
gaaaaatatct	ggcaaaatca	aggctcttgat	cttcgaatgt	taccttatgg	ttgtctgtca	2520
atcgggtgact	gtgtgggact	tattgaggtg	gtgcgaaatt	ctcacactat	tatgcaaat	2580
cagtgcaaaag	gcggcttgaa	agggtgcactg	cagttcaaca	gccacacact	acatcagtgg	2640
ctcaaagaca	agaacaaagg	agaaatatat	gatgcagcca	ttgacctgtt	tacacgttca	2700
tgtgctggat	actgtgtagc	taccttcatt	ttgggaattg	gagatcgtea	caatagtaac	2760
atcatgggtga	aagacgatgg	acagctgttt	catatagatt	ttggacactt	tttggatcac	2820
aagaagaaaa	aatttggtta	taaacgagaa	cgtgtgccat	ttgttttgac	acaggatttc	2880
ttaatagtga	ttagttaaagg	agcccaagaa	tgacacaaaga	caagagaatt	tgagagggtt	2940
caggagatgt	gttacaaggc	ttatctagct	attcgacagc	atgccaatct	cttcataaat	3000
cttttctcaa	tgatgcttgg	ctctggaatg	ccagaactac	aatcttttga	tgacattgca	3060
tacattcgaa	agaccctagc	cttagataaa	actgagcaag	aggcttttga	gtatttcatg	3120
aaacaaatga	atgatgcaca	tcattggtggc	tggacaacaa	aatggattg	gatcttccac	3180
acaattaaac	agcatgcatt	gaactga				3207

<210> 54

<211> 3207

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 54

atgcctccaa	gaccatcatc	agggtgaactg	tggggcatcc	acttgatgcc	ccaagaatc	60
ctagtagaat	gtttactacc	aaatggaatg	atagtgaact	tagaatgcct	ccgtgaggct	120
acattaataa	ccataaagca	tgaactatct	aaagaagcaa	gaaaataccc	cctccatcaa	180
cttcttcaag	atgaatcttc	ttacattttc	gtaagtgtta	ccaagaagc	agaaagggaa	240
gaattttttg	atgaaacaag	acgactttgt	gaccttcggc	tttttcaacc	ctttttaaaa	300
gtaattgaac	cagtaggcaa	ccgtgaagaa	aagatcctca	atcgagaaat	tggtttttgct	360
atcggcatgc	cagtgtgtga	atgtgatatg	gttaagatc	cagaagtaca	ggacttccga	420
agaaatatc	tgaacgtttg	taaagaagct	gtggatctta	gggacctcaa	ttcacctcat	480
agtagagcaa	tgtatgtcta	tcctccaaat	tagaatctt	caccagaatt	gccaaagcac	540
atatataata	aattagataa	agggcaaata	atagtgggtga	tctgggtaat	agtttctcca	600
aataatgaca	agcagaagta	tactctgaaa	atcaacctag	actgtgtacc	agaacaagta	660
attgctgaag	caatcaggaa	aaaaactcga	agtatgttgc	tatcctctga	acaactaaaa	720
ctctgtgttt	tagaatatca	gggcaagtat	attttaaaa	tggtgtggatg	tgatgaatac	780
ttcctagaaa	aatatcctct	gagtcagtat	aagtatataa	gaagctgtat	aatgcttggg	840
aggatgccca	atttgatgtt	gatggctaaa	gaaagcctct	attctcaact	gccaatggac	900
tgttttacaa	tgccatctta	ttccagacgc	atttccacag	ctacaccata	tatgaatgga	960
gaaacatcta	caaaatccct	ttgggttata	aatagtgcac	tcagaataaa	aattctttgt	1020
gcaacctacg	tgaatgtaaa	tattcgagac	attgataaga	tctatgttcg	aacagggtatc	1080
taccatggag	gagaaccctt	atgtgacaat	gtgaacactc	aaagagtacc	ttgttccaat	1140
cccagggtga	atgaatggct	gaattatgat	atatacatte	ctgatcttcc	tcgtgctgct	1200
cgactttggc	tttccatttg	ctctgttaaa	ggcggaaaag	gtgctaaaga	ggaacactgt	1260
ccattggcat	ggggaaatat	aaacttggtt	gattacacag	acactctagt	atctggaaaa	1320
atggctttga	atctttggcc	agtaacctcat	ggactagaag	atttgcctga	ccctattgggt	1380
gttactggat	caaatccaaa	taaagaaact	ccatgcttag	agttggagtt	tgactgggttc	1440
agcagtgtgg	taaagtcccc	agatatgtca	gtgattgaag	agcatgccaa	ttggtctgta	1500
tcccagagaag	caggatttag	ctattcccac	gcaggactga	gtaacagact	agctagagac	1560
aatgaattaa	gggaaatga	caaagaacag	ctcaaagcaa	tttctacacg	agatcctctc	1620
tctgaaatca	ctgagcagga	gaaagatttt	ctatggagtc	acagacacta	ttgtgtaact	1680
atccccgaaa	ttctacccaa	attgcttctg	tctgttaaat	ggaattctag	agatgaagta	1740
gccagatgt	attgcttggg	aaaagattgg	cctccaatca	aacctgaaca	ggctatggaa	1800
cttctggact	gtaattaccc	agatcctatg	gttcagggtt	ttgctgttcg	gtgcttggaa	1860

aaatattttaa	cagatgacaa	actttctcag	tattttaatte	agctagtaca	ggctcctaaaa	1920
tatgaacaat	atgttgataa	cttgccttggt	agattttttac	tgaagaaagc	attgactaat	1980
caaaggattg	ggcacttttt	cttttggcat	ttaaaaatctg	agatgcacaa	taaaacagtt	2040
agccagaggt	ttggcctgct	tttggagtc	tattgtcgtg	catgtgggat	gtattttgaag	2100
cacctgaata	ggcaagtcca	ggcaatggaa	aagctcatta	acttaactga	cattctcaaa	2160
caggagaaga	aggatgaaac	acaaaaggta	cagatgaagt	ttttagttga	gcaaagtagg	2220
cgaccagatt	tcattggtgc	tctacagggc	tttctgtctc	ctctaaaccc	tgctcatcaa	2280
ctaggaaacc	tcaggcttga	agagtgtcca	attatgtcct	ctgcaaaaag	gccactgtgg	2340
ttgaattggg	agaacccaga	catcatgtca	gagttactgt	ttcagaacaa	tgagatcatc	2400
tttaaaaatg	gggatgattt	acggcaagat	atgctaacc	ttcaaattat	togtattatg	2460
gaaaatatct	ggcaaaatca	aggtcttgat	cttcgaatgt	tacottatgg	ttgtctgtca	2520
atcgggtgact	gtgtgggact	tattgaggtg	gtgcgaaatt	ctcacactat	tatgcaaatt	2580
cagtgcacaa	gcggtctgaa	aggtgcactg	cagttcaaca	gccacacact	acatcagttg	2640
ctcaaagaca	agaacaaagg	agaaatatat	gatgcagcca	ttgacctgtt	tacacgttca	2700
tgtgctggat	actgtgtagc	taccttcatt	ttgggaattg	gagatcgtca	caatagtaac	2760
atcatggtga	aagacgatgg	acagctgttt	catatagatt	ttggacactt	tttggatcac	2820
aagaagaaaa	aatttgggta	taaacgagaa	cgtgtgccat	ttgttttgac	acaggatttc	2880
ttaatagtga	ttagttaaagg	agcccaagaa	tgcacaaaga	caagagaatt	tgagagggtt	2940
caggagatgt	gttacaaggc	ttatctagct	attcgacagc	atgccaatct	cttcataaat	3000
cttttctcaa	tgatgcttgg	ctctggaatg	ccagaactac	aattctttga	tgacattgca	3060
tacattcgaa	agaccctagc	cttagataaa	actgagcaag	aggcttttga	gtatttcatg	3120
aaacaaatga	atgatgcact	tcattggtgc	tggacaacaa	aatggattg	gatcttccac	3180
acaattaaac	agcatgcatt	gaactga				3207

<210> 55

<211> 3633

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 55

atgcgaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgtgtggtgc	gctctgccc	60
ggagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgcacaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgaggtg	180
gtccttggga	atttggaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatcttct	cttcttaaa	240
accatccagg	aggtggctgg	ttatgtctc	attgccctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
ttggaaaacc	tgcagatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgccttagca	360
gtcttatctc	actatgatgc	aaataaaacc	ggactgaagg	agctgcccat	gagaaattta	420
caggaaaacc	tgcatggcgc	cgtgcggttc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaaactg	accaaaatca	tctgtgcccc	gcagtgtctc	660
gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgc	tgcctgcaca	accagtgtgc	tgcaaggctgc	720
acaggccccc	gggagagcga	ctgcctgggc	tgcgcgaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aaccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
cccaggggca	aatacagctt	tgggtgccacc	tgcgtgaaga	agtgtccccc	taattatgtg	900
gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tgtggggccc	acagctatga	gatggaggaa	960
gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacgggaata	1020
ggtattgggt	aattttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
aactgcacct	ccatcagttg	cgatctccac	atcctgccgg	tggcatttag	gggtgactcc	1140
ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
gagaacctag	aatcatacgc	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagtttct	tcttgcagtc	1320
gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgtccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
gtgataattt	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcataata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
tttgggacct	ccggctcagaa	aaccaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
gccacaggcc	aggtctgcca	tgccttgtgc	tccccgagg	gctgctgggg	cccggagccc	1560

agggactgcg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcaggg	aatgcgtgga	caagtgcag	1620
cttctggagg	gtgagccaag	ggagtttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccaccca	1680
gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgcacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
cagtgtgccc	actacattga	cggccccccac	tgcgtcaaga	cctgcccggc	aggagtcattg	1800
ggagaaaaca	acaccctggt	ctgggaagtac	gcagacgccc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggtcttg	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggccc	tctcttgct	gtgggtggtg	1980
gccctgggga	tggccctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgctgcgg	2040
aggetgctgc	aggagagggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160
ggtgcgttcg	gcacgggtga	taagggactc	tggatcccag	aaggtgagaa	agttaaaatt	2220
cccgctgcta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcttc	2280
gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aaccccccacg	tgtgcgcct	gctgggcatc	2340
tgcctcacct	ccaccgtgca	actcatcacg	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
tatgtccggg	aacacaaaaga	caatattggc	tcccagtaac	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
atcgcaaaag	cttggaacta	cttggaggac	cgtcgccttg	tgcaccgcga	cctggcagcc	2520
aggaaactac	tggtagaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
ctgctgggtg	cggagagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgcc	tatcaagtgg	2640
atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtgatgt	ctggagctac	2700
gggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
agcgagatct	ctcccatcct	ggagaaaagg	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tcgccccaaag	2880
ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	acccccagcg	ctaccttgct	2940
attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccc	acgagtacct	catcccacag	3060
cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tctgagctc	tctgagtcca	3120
accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcat	gatagaaatg	ggctgcaaaag	ctgtcccatc	3180
aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgcttt	gactgaggac	3240
agcatagacg	acaccttcct	cccagtgcc	gaatacataa	accagtcctg	tcccaaaaagg	3300
cccgtggct	ctgtgcagaa	tctgtctat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcgcccagc	3360
agagaccacc	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccga	gtatctcaac	3420
actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
ggcagccacc	aaattagcct	ggacaacct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
gccaagccaa	atggcatctt	taagggctcc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 56

<211> 2484

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 56

atgcgacctt	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgtctggctgc	gctctgcccg	60
gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgagggtg	180
gtccttggga	atttggaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaaag	240
accatccagg	agggtggctgg	ttatgtctct	attgcccctca	acacagtggga	gogaattcct	300
ttggaaaacc	tgcagatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgccttagca	360
gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaaacc	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
caggaaatcc	tgcattggcg	cgtgcggttc	agcaacaacc	ctgcccctgtg	caacgtggag	480
agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcag	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccattgg	gagctgctgg	600
ggtgacaggag	aggagaactg	ccagaaaactg	accaaaatca	tctgtgcccc	gcagtgtctcc	660
gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgc	tgtgtccaca	accagtgtgc	tgcaggctgc	720
acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgcgcgaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aacccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840


```

cccgaggggca aatacagctt tgggtgccacc tgcgtgaaga agtgtccccc taattatgtg 900
gtgacagatc acggctcgtg cgtccgagcc tgtggggccg acagctatga gatggaggaa 960
gacggcgctc gcaagtgtaa gaagtgcgaa gggccttgcc gcaaagtgtg taacgggaata 1020
ggtattgggtg aatttaaaga ctactctcc ataatgtcta cgaatattaa acacttcaaa 1080
aactgcacct ccacagtggt cgtctccac atcctgccg tggcatttag gggtagctcc 1140
ttcacacata ctctctctct ggatccacag gaactggata ttctgaaaac cgtaaaggaa 1200
atcacagggt ttttgcctgt tcaggcttgg cctgaaaaca ggacggacct ccatgccttt 1260
gagaacctag aaatcatacg cggcaggacc aagcaacatg gtcagttttc tcttgtagtc 1320
gtcagcctga acataacatc cttgggatta cgtccctca aggagataag tgatggagat 1380
gtgataattt caggaaacaa aaatttgtgc tatgcaaata caataaactg gaaaaaactg 1440
tttgggaact ccggtcagaa aacccaaatt ataagcaaca gaggtgaaaa cagctgcaag 1500
gccacaggcc aggtctgcc tgccttgtgc tccccgagg gctgctgggg cccggagccc 1560
agggactgcg tctcttgccg gaatgtcagc cgaggcaggg aatgctgga caagtgcag 1620
cttctggagg gtgagccaag ggagtttgtg gagaactctg agtgcataca gtgccacca 1680
gagtgcctgc ctacggccat gaacatcacc tgcacaggac ggggaccaga caactgtatc 1740
cagtgtgccc actacattga cggccccac tgcgtcaaga cctgccccgc aggagtcatg 1800
ggagaaaaa acacctggt ctggaagta cagacgccc gccatgtgtg ccactgtgc 1860
catccaaaac ccacctagg atgcactggg ccaggtcttg aaggctgtcc aacgaatggg 1920
cctaagatcc cgtccatgc cactgggatg gtggggggcc tctcttgcct gctgggtgtg 1980
gccctgggga tcggcctctt catgcgaagg cgcacatcg ttcggaagcg cagctgcgg 2040
aggctgctgc aggagaggga gcttgtggag cctcttacac ccagtggaga agctcccaac 2100
caagctctct tgaggatctt gaaggaaact gaattcaaaa agatcaaaat gctgggctcc 2160
ggtgcgttcg gcacggtgta taagggactc tggatccag aaggtgagaa agttaaaatt 2220
ccgctcgcta tcaagggaatt aagagaagca acatctccga aagccaacaa ggaaatctc 2280
gatgaagcct acgtgatggc cagcgtggac aacccccag tgtgcgcct gctgggcac 2340
tgctcacct ccacgtgca actcatcac cagctcatgc ccttcggctg cctctggac 2400
tatgtccggg aacacaaaga caatattggc tcccagtagc tgcacaactg gtgtgtgcag 2460
atcgcaaaagg gcatgaacta ctag 2484

```

<210> 57

<211> 2301

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 57

```

atggcggcgc tgagcgggtg cgggtggtgg ggcgcggagc cgggccaggc tctgttcaac 60
ggggacatgg agcccaggc cggcgcgggc gccggcgcgg cggcctcttc ggctgcggac 120
cctgccatcc cggaggaggt gtggaatata aaacaaatga ttaagttgac acaggaacat 180
atagaggccc tattggacaa atttggtggg gagcataatc caccatcaat atatctggag 240
gcctatgaag aatacaccag caagctagat gcactccaac aaagagaaca acagttattg 300
gaatctctgg ggaacggaac tgatttttct gtttctagct ctgcatcaat ggataccggt 360
acatcttctt cctcttctag cctttcagtg ctaccttcat ctctttcagt ttttcaaaat 420
cccacagatg tggcacggag caaccccaag tcaccacaaa aacctatcgt tagagtcttc 480
ctgcccacaa aacagaggac agtggtagct gcaagggtgt gagttacagt ccgagacagt 540
ctaaagaaag cactgatgat gagaggctca atcccagagt gctgtgctgt ttacagaatt 600
caggatggag agaagaaaac aattggttgg gacactgata ttctctggct tactggagaa 660
gaattgcatg tggaagtgtt ggagaatgtt ccacttacaa cacacaactt tgtacgaaaa 720
acgtttttca ccttagcatt ttgtgacttt tgtcgaaagc tgcttttcca ggggttccgc 780
tgtcaaacat gtggttataa atttcaccag cgtttagta cagaagttcc actgatgtgt 840
gttaattatg accaacttga tttgctgttt gtctccaagt tctttgaaca ccaccaata 900
ccacaggaag aggcgtcctt agcagagact gccctaacat ctggatcacc ccttcggca 960
cccgctcgg actctattgg gcccacaaat ctaccagtc cgtctccttc aaaatccatt 1020
ccaatccac agcccttcgg accagcagat gaagatcacc gaaatcaatt tgggcaacga 1080
gaccgatcct catcagctcc caatgtgcat ataaacacaa tagaacctgt caatattgat 1140
gacttgatta gagaccaagg atttcgtggt gatggaggat caaccacagg tttgtctgct 1200
acccccctg cctcattacc tggctcacta actaacgtga aagccttaca gaaatctcca 1260

```

ggacctcagc	gagaaaggaa	gtcatcttca	tcctcagaag	acaggaatcg	aatgaaaaca	1320
cttggtagac	gggactcgag	tgatgattgg	gagattcctg	atgggcagat	tacagtggga	1380
caaagaattg	gatctggatc	atcttggaaca	gtctacaagg	gaaagtggca	tggtgatgtg	1440
gcagtgaaaa	tggtgaatgt	gacagcacct	acacctcagc	agttacaagc	cttcaaaaat	1500
gaagtaggag	tactcaggaa	aacacgacat	gtgaatatcc	tactcttcat	gggctattcc	1560
acaaagccac	aactggctat	tgttaccacg	tggtgtgagg	gctccagctt	gtatcaccat	1620
ctccatatca	ttgagaccaa	atcttgagatg	atcaaaactta	tagatattgc	acgacagact	1680
gcacagggca	tggtattactt	acacgccaaag	tcaatcatcc	acagagacct	caagagtaat	1740
aatatatttc	ttcatgaaga	cctcacagta	aaaatagggtg	atcttggtct	agctacagtg	1800
gaatctcgat	ggagtgggtc	ccatcagttt	gaacagttgt	ctggatccat	tttggtggatg	1860
gcaccagaag	tcacacagaat	gcaagataaa	aatccataca	gctttcagtc	agatgtatat	1920
gcatttggaa	ttgttctgtg	tgaattgatg	actggacagt	taccttattc	aaacatcaac	1980
aacaggggacc	agataatctt	tatgggtggga	cgaggatacc	tgtctccaga	tctcagtaag	2040
gtacggagta	actgtccaaa	agccatgaag	agattaatgg	cagagtgcct	caaaaagaaa	2100
agagatgaga	gaccactctt	tccccaaatt	ctgcctcteta	ttgagctgct	ggcccgtcta	2160
ttgccaaaaa	ttcacgcgag	tgcatcagaa	ccctccttga	atcgggctgg	tttccaaaaa	2220
gaggatttta	gtctatatgc	ttgtgcttct	ccaaaaacac	ccatccaggc	aggggggatat	2280
ggtgcgtttc	ctgtccactg	a				2301

<210> 58

<211> 3207

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 58

atgcctccaa	gaccatcatc	aggtgaactg	tggggcatcc	acttgatgcc	cccaagaatc	60
ctagtagaat	gtttactacc	aaatggaatg	atagtgaactt	tagaatgcct	ccgtgaggct	120
acatttaataa	ccataaagca	tgaactatct	aaagaagcaa	gaaaataccc	cctccatcaa	180
cttcttcaag	atgaatcttc	ttacattttc	gtaagtgtta	cccaagaagc	agaaagggaa	240
gaattttttg	atgaaacaag	acgactttgt	gaccttcggc	tttttcaacc	ctttttaaaa	300
gtaattgaac	cagtaggcaa	ccgtgaagaa	aagatcctca	atcgagaaat	tggttttgtc	360
atcgccatgc	cagtgtgtga	atctgatatg	gttaaagatc	cagaagtaca	ggacttccga	420
agaaatattc	tgaacgtttg	taaagaagct	gtggatctta	gggacctcaa	ttcacctcat	480
agtagagcaa	tgtatgtcta	tcctccaaat	gtagaatctt	caccagaatt	gccaaagcac	540
atatataata	aattagataa	agggcaataa	atagtgggtga	tctgggtaat	agtttctcca	600
aataatgaca	agcagaagta	tactctgaaa	atcaacctg	actgtgtacc	agaacaagta	660
attgctgaag	caatcaggaa	aaaaactcga	agtatgttgc	tatcctctga	acaactaaaa	720
ctctgtgttt	tagaatatca	gggcaagtat	attttaaaag	tgtgtggatg	tgatgaatac	780
ttcctagaaa	aatatcctct	gagtcagtat	aagtatataa	gaagctgtat	aatgcttggg	840
aggatgccca	atctgatgtt	gatggctaaa	gaaagcctct	attctcaact	gccaatggac	900
tgtttttaca	tgccatctta	ttccagacgc	atttccacag	ctacaccata	tatgaatgga	960
gaaacatcta	caaaatccct	ttgggttata	aatagtgcac	tcagaataaa	aattctttgt	1020
gcaacctacg	tgaatgtaaa	tattcgagac	attgataaga	tctatgttcg	aacagggtatc	1080
taccatggag	gagaaccctt	atgtgacaat	gtgaacactc	aaagagtacc	ttgttccaat	1140
ccagggtgga	atgaatggct	gaattatgat	atatacattc	ctgatcttcc	tctgtctgct	1200
cgactttggc	tttccatttg	ctctgttaaa	ggccgaaagg	gtgctaaaga	ggaacactgt	1260
ccattggcat	ggggaaatat	aaacttggtt	gattacacag	acactctagt	atctggaaaa	1320
atggctttga	atctttggcc	agtacctcat	ggactagaag	atttgctgaa	ccctattgggt	1380
gttactggat	caaatccaaa	taaagaaact	ccatgcttag	agttggagtt	tgactggttc	1440
agcagtgtgg	taaagttccc	agatatgtca	gtgattgaag	agcatgccaa	ttggtctgta	1500
tcccagagaag	caggatttag	ctattcccac	gcaggactga	gtaacagact	agctagagac	1560
aatgaaattaa	gggaaatga	caaagaacag	ctcaaagcaa	tttctacacg	agatcctctc	1620
tctgaaatca	ctgagcagga	gaaagatttt	ctatggagtc	acagacacta	ttgtgttaact	1680
atccccgaaa	ttctacccaa	attgcttctg	tctgttaaat	ggaattctag	agatgaagta	1740
gccagatgt	attgcttggg	aaaagattgg	cctccaatca	aacctgaaca	ggctatggaa	1800
cttctggact	gtaattaccc	agatcctatg	gttcgaggtt	ttgctgttcg	gtgcttggaa	1860

aaatatttaa	cagatgacaa	actttctcag	tattttaattc	agctagtaca	ggtcctaaaa	1920
tatgaacaat	atattggataa	cttgcttggtg	agattttttac	tgaagaaagc	attgactaat	1980
caaaggattg	ggcacttttt	cttttggcat	ttaaaaatctg	agatgcacaa	taaaacagtt	2040
agccagaggt	ttggcctgct	tttggagtc	tattgtcgtg	catgtgggat	gtatttgaag	2100
cacctgaata	ggcaagtcca	ggcaatggaa	aagctcatta	acttaactga	cattctcaaa	2160
caggagaaga	aggatgaaac	acaaaaggta	cagatgaagt	ttttagttga	gcaaagtagg	2220
cgaccagatt	tcattggatgc	tcacagggc	tttctgtctc	ctctaaacc	tgctcatcaa	2280
ctaggaaacc	tcaggcttga	agagtgtcca	attatgtcct	ctgcaaaaag	gccactgtgg	2340
ttgaattggg	agaacccaga	catcatgtca	gagttactgt	ttcagaacaa	tgagatcatc	2400
tttaaaaatg	gggatgattt	acggcaagat	atgctaacc	ttcaaattat	tcgtattatg	2460
gaaaatatct	ggcaaaatca	aggtcttgat	cttcgaatgt	tacottatgg	ttgtctgtca	2520
atcggtgact	gtgtgggact	tattgaggtg	gtgcgaaatt	ctcacactat	tatgcaaatt	2580
cagtgcacaa	gcggtctgaa	aggtgcactg	cagttcaaca	gccacacact	acatcagttg	2640
ctcaaaagaca	agaacaaagg	agaaatatat	gatgcagcca	ttgacctgtt	tacacgttca	2700
tgtgctggat	actgtgtagc	tacottcatt	ttgggaattg	gagatcgtca	caatagtaac	2760
atcatggtga	aagacgatgg	acagctgttt	catatagatt	ttggacactt	tttggatcac	2820
aagaagaaaa	aatttggtta	taaacgagaa	cgtgtgccat	ttgttttgac	acaggatttc	2880
ttaatatgtga	ttagtaaaag	agcccaagaa	tgcacaaaga	caagagaatt	tgagaggttt	2940
caggagatgt	gttacaaggc	ttatctagct	attcgacagc	atgccaatct	cttcataaat	3000
cttttctcaa	tgtatgcttg	ctctggaatg	ccagaactac	aattcttttga	tgacattgca	3060
tacattcgaa	agaccctagc	cttagataaa	actgagcaag	aggcttttga	gtatttcatg	3120
aaacaaatga	atgatgcaca	tcattggtggc	tggacaacaa	aaatggattg	gatcttccac	3180
acaattaaac	agcatgcatt	gaactga				3207

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

<400> 59						
gaagcctacg	tgatggccag	cgtggacaa	cacccccacg	tgtgccgcct	gctgggcac	60
tgcctcacct	ccaccgtgca	actcatcacg	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	120
tatgtccggg	aacacaaaga	caatatggc	tcccagtacc	tgtccaactg	gtgtgtgcag	180
atcgcaaaag						189

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

<400> 60						
atggcgggcg	tgagcgggtg	cgggtggtgg	ggcgcgggag	cggggccagg	tctgttcaac	60
ggggacatgg	agcccgaggc	cggcgccggc	gccggcgccg	cggcctcttc	ggctgcggac	120
cctgccattc	cggaggaggt	gtggaatata	aaacaaatga	ttaagttgac	acaggaacat	180
atagaggccc	tattggacaa	atattggtgg	gagcataatc	caccatcaat	atatctggag	240
gcctatgaag	aatacaccag	caagctagat	gcactccaac	aaagagaaca	acagttattg	300
gaatctctgg	ggaacgggac	tgatttttct	gtttctagct	ctgcatcaat	ggataccgtt	360
acatcttctt	cctcttctag	cctttcagtg	ctaccttcac	ctctttcagt	ttttcaaaat	420
cccacagatg	tggcacggag	caaccccaag	tcaccacaaa	aacctatcgt	tagagtcttc	480
ctgcccacaa	aacagaggac	agtggtaact	gcaagggtgt	gagttacagt	ccgagacagt	540
ctaagaaaag	cactgatgat	gagaggctca	atcccagagt	gctgtgctgt	ttacagaatt	600
caggatggag	agaagaaaac	aattgggttg	gacactgata	tttctgggt	tactggagaa	660
gaattgcatg	tggagtggtt	ggagaatgtt	ccacttacaa	cacacaactt	tgtacgaaaa	720
acgtttttca	ccttagcatt	ttgtgacttt	tgtcgaaagc	tgtttttcca	gggtttccgc	780
tgtcaaacat	gtgggtataa	atttcaccag	cgtgttagta	cagaagttcc	actgatgtgt	840

gttaattatg	accaaacttga	tttgcgtgtt	gtctccaagt	tctttgaaca	ccacccaata	900
ccacaggaag	aggcgctcct	agcagagact	gccctaacat	ctggatcatt	cccttcgcga	960
cccgccctcg	actctatttg	gccccaaatt	ctcaccagtc	cgtctccttc	aaaatccatt	1020
ccaattccac	agccttccg	accagcagat	gaagatcatt	gaaatcaatt	tgggcaacga	1080
gacgatccct	catcagctcc	caatgtgcat	ataaacacaa	tagaacctgt	caatattgat	1140
gacttgatta	gagaccaagg	atttcgttgt	gatggaggat	caaccacagg	tttgtctgct	1200
acccccctg	cctcattacc	tggctcacta	actaacgtga	aagccttaca	gaaatctcca	1260
ggacctcagc	gagaaaggaa	gtcatcttca	tcctcagaag	acaggaatcg	aatgaaaaca	1320
cttggttagac	gggactcgag	tgatgatttg	gagattcctg	atgggcagat	tacagtggga	1380
caaagaattg	gatctggatc	atttggaaca	gtctacaagg	gaaagtggca	tggatgatgtg	1440
gcagtgaaaa	tgttgaaatg	gacagcacct	acacctcagc	agttacaagc	cttcaaaaat	1500
gaagtaggag	tactcaggaa	aacacgacat	gtgaatatcc	tactcttcat	gggctattcc	1560
acaaagccac	aactggctat	tgttaccag	tgggtgtgagg	gctccagctt	gtatcaccat	1620
ctccatatca	ttgagacca	atttgagatg	atcaaaactta	tagataattgc	acgacagact	1680
gcacagggca	tggattactt	acacgccaag	tcaatcatcc	acagagacct	caagagtaat	1740
aatatatctt	ttcatgaaga	cctcacagta	aaaaatagggtg	attttgggtct	agctacagtg	1800
aaatctcgat	ggagtgggtc	ccatcagttt	gaacagttgt	ctggatccat	tttgtggatg	1860
gcaccagaag	tcattcagaat	gcaagataaa	aatccataca	gctttcagtc	agatgtatat	1920
gcattttgaa	ttgtttctgta	tgaattgatg	actggacagt	taccttattc	aaacatcaac	1980
aacagggacc	agataatttt	tatggtggga	cgaggatacc	tgtctccaga	tctcagtaag	2040
gtacggagta	actgtccaaa	agccatgaag	agattaatgg	cagagtgcct	caaaaagaaa	2100
agagatgaga	gaccactctt	tccccaaatt	ctgcctctca	ttgagctgct	ggccccctca	2160
ttgccaaaaa	ttcaccgcag	tgcatcagaa	cctcctctga	atcgggctgg	tttccaaaca	2220
gaggatttta	gtctatatgc	ttgtgcttct	ccaaaaacac	ccatccaggc	agggggatat	2280
ggtgcgtttc	ctgtccactg	a				2301

<210> 61

<211> 3633

<212> DHK

<213> Homo sapiens

<400> 61

atgcgaccct	ccgggaacggc	cggggcagcg	ctcctgggccc	tgtctggctgc	gctctgcccg	60
gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagtt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgagggtg	180
gtccttggga	atttggaatt	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaaag	240
accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgocctca	acacagtgga	gcgaattcct	300
ttggaaaacc	tgcatgatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgccttagca	360
gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaacc	ggactgaagg	agctgcccct	gagaaattta	420
caggaaatcc	tgcatggcgc	cgtgcgggtc	agcaacaacc	ctgcccctgtg	caacgtggag	480
agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	accaaaatca	tctgtgccc	gcagtgctcc	660
gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgcctgccaca	accagtgctg	tgcaggctgc	720
acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgcgcgcaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aaccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
cccgagggca	aatacagctt	tggtgccacc	tgcgtgaaga	agtgtcccgc	taattatgtg	900
gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tgtggggccc	acagctatga	gatggaggaa	960
gacggcgctc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
ggtatttggtg	aatttaaaga	ctcactctcc	ataaatgeta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
aactgcaoct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgcctg	tggcatttag	gggtgactcc	1140
ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaaggaa	1200
atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
gagaacctag	aatcatacag	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgagtc	1320
gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgtccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
gtgataat	caggaaacaa	aaatgtgtgc	tatgcaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
tttgggacct	ccggtcagaa	aaccaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500

```

gccacagggc aggtctgcc a tgccttggtc tcccccgagg gctgctgggg cccggagccc 1560
agggactgcg tctcttgccg gaatgtcagc cgaggcaggg aatgctgga caagtgcag 1620
cttctggagg gtgagccaag ggagtttgtg gagaactctg agtgcataca gtgccacca 1680
gagtgcctgc ctcaggccat gaacatcacc tgcacaggac ggggaccaga caactgtatc 1740
cagtgtgccc actacattga cggcccccac tgcgtcaaga cctgcccggc aggagtcatg 1800
ggagaaaaca acaccctggt ctggaagtac gcagacgcgc gccatgtglg ccacctgtgc 1860
catccaaact gcacctacgg atgcactggg ccagggtcttg aaggctgtcc aacgaatggg 1920
cctaagatcc cgtccatcgc cactgggatg gtggggggccc tctcttctgt gctgggtggg 1980
gccctgggga tgggctctt catgcgaagg cgccacatcg ttcggaagcg cagctgcgg 2040
aggctgctgc aggagagggg gcttggtggag cctcttacac ccagtggaga agtcccaac 2100
caagctctct tgaggatctt gaaggaaact gaattcaaaa agatcaaagt gctgggctcc 2160
ggtgctgtcg gcacggtgta taagggaact tggatcccag aagggtgagaa agttaaaatt 2220
cccgtcgcta tcaaggaatt aagagaagca acatctccga aagccaacaa ggaaatcctc 2280
gatgaagcct acgtgatggc cagcgtggac aacccccacg tgtgccgct gctgggcac 2340
tgctcacct ccacgtgca actcatcagc cagctcatgc ccttcggctg cctcctggac 2400
tatgtccggg aacacaaaga caatattggc tcccagtagc tgcactgag gtgtgtgcag 2460
atcgcaagg gcatgaacta cttggaggac cgtcgcttgg tgcaccgcga cctggcagcc 2520
aggaacgtac tggtgaaaac accgcagcat gtcaagatca cagattttgg gcgggccaaa 2580
ctgctgggtg cggagagaaa agaataccat gcagaaggag gcaaagtgc tatcaagtgg 2640
atggcattgg aatcaatttt acacagaatc tatacccacc agagtgatgt ctggagctac 2700
ggggtgacgg tttgggagtt gatgacctt ggatccaagc catatgacgg aatccctgcc 2760
agcgagatct cctccatcct ggagaaagga gaacgcctcc ctcagccacc catatgtacc 2820
atogatgtct acatgatcat ggtcagtgcc tggatgatag acgcagatag tgcgccaaag 2880
ttcgtgagtg tgatcatcga attctccaaa atggcccag acccccagcg ctacctgtc 2940
attcaggggg atgaaagaat gcatttgcca agtcctacag actccaaact ctaccgtgcc 3000
ctgatggatg aagaagacat ggacgacgtg gtggatgccg acgagtacct catccacag 3060
cagggtctct tcagcagccc ctccacgtca cggactcccc tcttgagctc tctgagtcca 3120
accagcaaca attccaccgt ggcttgcatg gatagaaatg ggctgcaaag ctgtcccatc 3180
aagggaagaca gcttcttgca gcgatacagc tcagacccca caggcgctt gactgaggac 3240
agcatagacg acaccttctt ccagtgccct gaatacataa accagtccgt tcccaaaagg 3300
cccgtggct ctgtgcagaa tctgtctat cacaatcagc ctctgaaccc cgcgccagc 3360
agagaccac actaccagga cccccacagc actgcagtgg gcaacccga gtatctcaac 3420
actgtccagc ccacctgtgt caacagcaca ttgcagagc ctgccactg ggcccagaaa 3480
ggcagccacc aaattagcct ggacaacct gactaccagc aggacttct tcccaaggaa 3540
gccaaagcaa atggcatctt taagggtcc acagctgaaa atgcagaata cctaagggtc 3600
gogccacaaa gcagtgaatt 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 cccacgtgt gccgcctgct gggcatctgc 60
 ctcacctcca cegtgcaact catcacgcag ctcacgcct tcggctgct cctggactat 120
 gtccgggaac acaaagacaa tattggctcc cagtacctgc tcaactggtg tgtgcagatc 180
 gcaaag 186

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

<400> 64
 gaagcctacg tgatggccag cgtggacaac cccacgtgt gccgcctgct gggcatctgc 60
 ctcacctcca cegtgcaact catcatgcag ctcacgcct tcggctgct cctggactat 120
 gtccgggaac 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
 cttgtggagc ctcttacacc cagtggagaa gctcccaacc aagctctctt gaggatcttg 60
 aaggaaactg aattcaaaaa gatcaaagtg ctgggctcgg gtgcgttcgg cacggtgtat 120
 aag 123

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

<400> 68
 cttgtggagc ctcttacacc cagtggagaa gctcccaacc acgctctctt gaggatcttg 60
 aaggaaactg aattcaaaaa gatcaaagtg ctgggctcgg 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 aagctctctt gaggatcttg 60
 aaggaaactg aattcaaaaa gatcaaagtg ctgggctcgg gtgcgttcgg cacggtgtat 120
 aag 123

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

<400> 72
 cctgtggagc ctcttacacc cagtggagaa gctcccaacc aagctctctt gaggatcttg 60
 aaggaaactg aattcaaaaa gatcaaagtg ctgggctcgg gtgcgttcgg cacggtgtat 120
 aag 123

<210> 73
 <211> 41
 <212> БЕЛОК
 <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> БЕЛОК
 <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 agctagagac aatgaattaa gggaaaatga caaagaacag ctcaaagcaa 60
 tttctacacg agatcctctc tctgaaatca ctgagcagga gaaagatttt ctatggagtc 120
 acag 124

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

<400> 76
 gtaacagact agctagagac aatgaattaa gggaaaatga caaagaacag ctcaaagcaa 60
 tttctacacg agatcctctc tctgaaatca ctgagcagga gaaagatttt 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 aggccttatct agctattcga cagcatgccca atctcttcat 60
aaatcttttc tcaatgatgc ttggctctgg aatgccagaa ctacaatctt ttgatgacat 120
tgcatacatt cgaaagaccc tagccttaga taaaactgag caagaggctt tggagtattt 180
catgaaacaa atgaatgatg cacatcatgg tggctggaca acaaaaatgg attggatctt 240
ccacacaatt aaacagcatg cattgaactg a 271

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

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

<210> 81
<211> 89
<212> BENOK
<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> BEJOK
 <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

```

