

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 017985

(13) В1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.04.30

(51) Int. Cl. **C12Q 1/68** (2006.01)
C40B 40/06 (2006.01)

(21) Номер заявки
200900927

(22) Дата подачи заявки
2008.01.30

**(54) СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ РАКА К ИНГИБИТОРАМ
ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ**

(31) **60/887,318; 60/911,855**

(56) US-A1-2006276547

(32) **2007.01.30; 2007.04.13**

Ammerpohl O. et al. Complementary effects of HDAC inhibitor 4-PB on gap junction communication and cellular export mechanisms support restoration of chemosensitivity of PDAC cells. Br. J. Cancer. 2007 Jan. 15; 96(1):73-81, Epub 2006 Dec. 12, реферат

(33) **US**

WO-A2-2002053775

(43) **2010.04.30**

WO-A2-2006097205

(86) **PCT/US2008/052540**

US-A1-20040018540

(87) **WO 2008/095050 2008.08.07**

WO-A2-2004081174

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

US-A1-20030152923

(72) Изобретатель:
**Багги Джозеф Дж., Баласубраманиан
Срирам (US)**

WO-A1-2003066892

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Борисова Е.Н. (RU)

WO-A2-2003001212

WO-A2-2003087336

(57) В данном изобретении описаны способы и композиции для определения, является ли определенный рак устойчивым или восприимчивым к ингибитору гистондеацетилазы или к ингибиторам гистондеацетилазы. Указанные способы включают анализ уровней экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов, связанных с ответом на ингибитор гистондеацетилазы. Также в данном изобретении описаны способы и композиции для увеличения вероятности терапевтически эффективного лечения пациента, включающие анализ уровней экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов, связанных с ответом на ингибитор гистондеацетилазы. Также в данном изобретении описаны выделенные популяции нуклеиновых кислот, полученных из рака, чувствительного или устойчивого к ингибитору гистондеацетилазы. Дополнительно описаны наборы и индикации, которые используют вместе с вышеупомянутыми способами и композициями.

B1 |

017985 |

017985 | B1

Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 60/887318, названной "Способы определения устойчивости рака к ингибиторам гистондеацетилазы", поданной 30 января 2007 г., и предварительной заявке на патент США № 60/911855, названной "Способы определения устойчивости рака к ингибиторам гистондеацетилазы", поданной 13 апреля 2007 г., содержания которых, таким образом, полностью включены в данную заявку посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники

Высокогетерогенный ответ на данное противораковое соединение для одного и того же типа рака (например, рака толстой кишки) у различных пациентов представляет собой одну из наиболее часто обсуждаемых и печальных проблем современной медицины. Широко распространено мнение, что в основе большей части различий ответа на химиотерапию лежит генетическое и эпигенетическое разнообразие человека. Соответственно, постоянно предпринимаются попытки определить в человеческой популяции молекулярно-генетические корреляты (т.е. молекулярные сигнатуры) устойчивости рака и чувствительности к специфическим терапевтическим средствам. Есть надежда, что усилия, предпринимаемые в этом направлении, в конечном счете позволят врачам заранее оценивать для данного пациента эффективность лечения рака конкретным противораковым соединением.

Краткое описание сущности изобретения

В данной заявке описаны способы и композиции для классификации рака у пациента как устойчивого или чувствительного к соединению, ингибирующему гистондеацетилазу (HDACi), путем (1) сравнения уровней экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов с первым набором значений уровней экспрессии биомаркерных генов, который был определен в раковых клетках, про которые известно, что они устойчивы к HDACi соединению, или путем сравнения уровней экспрессии со вторым набором значений уровней экспрессии биомаркерных генов, который был определен в раковых клетках, про которые известно, что они чувствительны к HDACi соединению, и (2) определения того, что рак чувствителен к HDACi соединению, если уровни экспрессии биомаркерных генов значительно ниже, чем первый набор значений уровней экспрессии, или определения того, что рак устойчив к HDACi соединению, если уровни экспрессии биомаркерных генов больше, чем второй набор значений уровней экспрессии. Упомянутые биомаркерные гены включают PTPN3, ABCC3, SARG, PPAP2C, NPDC1, CTEN, RAB25, HEPH, TPMT, PKP3, GALNT5, CALML4, GALNT12, TPK1, DEFA6, EPLIN, CLIC5, PERP, SYK, SLC12A2, GUCY2C, TM4SF4, TGFA, FGFBP1, PTK6, EVA1, EPHA2, ITGA6, TNFRSF21, TM4SF3, IL18, BMP4, SMPDL3B, TMPRSS2, GDA, MST1R, ITGB4, ANXA3, CCL15, DPEP1, NOXO1, IFI27, CYP3A43 и PKP2.

Соответственно, в одном аспекте в данной заявке предложен способ классификации рака у пациента, включающий сравнение уровней экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов при указанном раке с уровнем экспрессии из первого или второго набора пороговых значений уровней экспрессии для биомаркерных генов и определение того, что рак чувствителен к ингибитору HDAC, если уровни экспрессии биомаркерных генов ниже, чем первый набор пороговых значений уровней экспрессии, или определение того, что рак устойчив к ингибитору HDAC, если уровни экспрессии выше, чем второй набор пороговых значений уровней экспрессии, где указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена выбраны из PTPN3, ABCC3, SARG, PPAP2C, NPDC1, CTEN, RAB25, HEPH, TPMT, PKP3, GALNT5, CALML4, GALNT12, TPK1, DEFA6, EPLIN, CLIC5, PERP, SYK, SLC12A2, GUCY2C, TM4SF4, TGFA, FGFBP1, PTK6, EVA1, EPHA2, ITGA6, TNFRSF21, TM4SF3, IL18, BMP4, SMPDL3B, TMPRSS2, GDA, MST1R, ITGB4, ANXA3, CCL15, DPEP1, NOXO1, IFI27, CYP3A43 и PKP2. В некоторых воплощениях указанные по меньшей мере четыре маркерных гена выбраны из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, HEPH, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPEP1. В некоторых воплощениях указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена включают по меньшей мере один из DEFA6, RAB25, TM4SF4 или IL18. В некоторых воплощениях указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена включают DEFA6, ITGB4, TM4SF3, SYK, PPAP2C и RAB25. В некоторых воплощениях указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена включают DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, HEPH, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPEP1. В некоторых воплощениях один или более из вышеупомянутых уровней экспрессии представляет собой уровень экспрессии мРНК. В некоторых воплощениях один или более из уровней экспрессии представляет собой уровень экспрессии полипептида. В некоторых воплощениях рак пациента представляет собой рак толстой кишки. В некоторых воплощениях способ классификации рака дополнительно включает определение уровня экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов при раке перед стадией сравнения. В некоторых воплощениях упомянутый ингибитор HDAC представляет собой PCI-24781 (3-((диметиламино)метил)-N-(2-(4-(гидроксикарбамоил)фенокси)этил)бензофуран-2-карбоксамид). В некоторых воплощениях уровни экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов сравнивают с первым набором и вторым набором пороговых значений уровней экспрессии биомаркерных генов.

В другом аспекте в данной заявке предложен способ классификации рака у пациента, включающий определение уровней экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов при указанном раке, сравнение уровней экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов при раке с уровнем экс-

прессии из первого или второго набора пороговых значений уровней экспрессии для биомаркерных генов и определение того, что рак чувствителен к ингибитору HDAC, если уровни экспрессии биомаркерных генов ниже, чем первый набор пороговых значений уровней экспрессии, или определение того, что рак устойчив к ингибитору HDAC, если уровни экспрессии выше, чем второй набор пороговых значений уровней экспрессии, где указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена выбраны из PTPN3, ABCC3, SARG, PPAP2C, NPDC1, CTEN, RAB25, НЕРН, ТРМТ, РКР3, GALNT5, CALML4, GALNT12, ТРК1, DEFA6, EPLIN, CLIC5, PERP, SYK, SLC12A2, GUCY2C, TM4SF4, TGFA, FGFBP1, PTK6, EVA1, ЕРНА2, ITGA6, TNFRSF21, TM4SF3, IL18, BMP4, SMPDL3B, TMPRSS2, GDA, MST1R, ITGB4, ANXA3, CCL15, DPEP1, NOXO1, IFI27, CYP3A43 и РКР2.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один из указанных по меньшей мере четырех маркерных генов выбран из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, ЕРНА2, FGFBP1, ABCC3, ТРМТ, IL18 и DPEP1. В некоторых воплощениях указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена включают по меньшей мере один из: DEFA6, RAB25, TM4SF4 или IL18. В некоторых воплощениях указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена включают DEFA6, ITGB4, TM4SF3, SYK, PPAP2C и RAB25. В некоторых воплощениях указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена включают DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, ЕРНА2, FGFBP1, ABCC3, ТРМТ, IL18 и DPEP1. В некоторых воплощениях один или более из уровней экспрессии упомянутых биомаркерных генов представляет собой уровень экспрессии мРНК. В некоторых воплощениях один или более из уровней экспрессии представляет собой уровень экспрессии полипептида. В некоторых воплощениях рак пациента представляет собой рак толстой кишки. В некоторых воплощениях ингибитор HDAC представляет собой PCI-24781. В некоторых воплощениях указанный способ дополнительно включает назначение или введение ингибитора HDAC пациенту на основании сравнения уровней экспрессии биомаркерных генов. В некоторых воплощениях уровни экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов сравнивают с первым набором и вторым набором пороговых значений уровней экспрессии биомаркерных генов.

В следующем аспекте в данной заявке предложена выделенная популяция нуклеиновых кислот, включающая множество нуклеиновых кислот, полученных из раковой клетки, где указанная раковая клетка принадлежит к типу раковых клеток, который чувствителен к соединению-ингибитору HDAC. В некоторых воплощениях указанная выделенная популяция содержит РНК. В некоторых воплощениях указанная выделенная популяция содержит кДНК. В некоторых воплощениях упомянутый ингибитор HDAC представляет собой PCI-24781. В некоторых воплощениях упомянутую раковую клетку выделяли из популяции клеток, выращенной *in vitro*. В некоторых воплощениях указанная раковая клетка представляет собой клетку карциномы толстой кишки. В некоторых воплощениях клетка карциномы толстой кишки получена из карциномы толстой кишки R1059261097, R4498160614, R5456781761, R7424107588 или R0948311023. В некоторых воплощениях нуклеотидные последовательности по меньшей мере четырех из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, ЕРНА2, FGFBP1, ABCC3, ТРМТ, IL18 или DPEP1 представлены в выделенной популяции нуклеиновых кислот.

В родственном аспекте в данной заявке предложена выделенная популяция нуклеиновых кислот, включающая множество нуклеиновых кислот, полученных из раковой клетки, где указанная раковая клетка принадлежит к типу раковых клеток, который устойчив к соединению-ингибитору HDAC. В некоторых воплощениях указанная выделенная популяция содержит РНК. В некоторых воплощениях указанная выделенная популяция содержит кДНК. В некоторых воплощениях упомянутый ингибитор HDAC представляет собой PCI-24781. В некоторых воплощениях упомянутую раковую клетку выделяли из популяции клеток, выращенной *in vitro*. В некоторых воплощениях указанная раковая клетка представляет собой клетку карциномы толстой кишки. В некоторых воплощениях клетка карциномы толстой кишки получена из карциномы толстой кишки R1059261097, R4498160614, R5456781761, R7424107588 или R0948311023. В некоторых воплощениях нуклеотидные последовательности по меньшей мере четырех из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, ЕРНА2, FGFBP1, ABCC3, ТРМТ, IL18 или DPEP1 представлены в выделенной популяции нуклеиновых кислот.

В некоторых воплощениях в данной заявке предложен набор, включающий вышеупомянутую выделенную популяцию нуклеиновых кислот и вкладыш, указывающий отношение уровня нуклеиновой кислоты биомаркерного гена в популяции к уровню нуклеиновой кислоты гена внутреннего контроля экспрессии в популяции.

В некоторых воплощениях в данной заявке предложен набор, включающий вышеупомянутую выделенную популяцию нуклеиновых кислот и вкладыш, указывающий отношение уровня нуклеиновой кислоты биомаркерного гена в популяции к уровню нуклеиновой кислоты биомаркерного гена в популяции нуклеиновых кислот, полученных из раковой клетки, где указанная раковая клетка принадлежит к типу раковых клеток, который чувствителен к соединению-ингибитору HDAC.

В другом аспекте в данной заявке предложен способ получения популяции нуклеиновых кислот с эталонным уровнем экспрессии для определения профиля экспрессии, включающий получение выделенной популяции нуклеиновых кислот из раковой клетки, где указанная раковая клетка принадлежит к типу раковых клеток, который чувствителен к соединению-ингибитору HDAC. В некоторых воплощениях

указанная выделенная популяция содержит РНК. В некоторых воплощениях указанная выделенная популяция содержит кДНК. В некоторых воплощениях только что упомянутое соединение-ингибитор HDAC представляет собой PCI-24781. В некоторых воплощениях раковая клетка присутствует в биоптате. В некоторых воплощениях раковая клетка присутствует в популяции клеток, выращенной *in vitro*. В некоторых воплощениях указанная раковая клетка представляет собой клетку карциномы толстой кишки. В некоторых воплощениях клетку карциномы получали из карциномы толстой кишки R1059261097, R4498160614, R5456781761, R7424107588 или R0948311023. В некоторых воплощениях нуклеотидные последовательности по меньшей мере четырех из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 или DPEP1 представлены в вышеупомянутой выделенной популяции нуклеиновых кислот. В некоторых воплощениях указанный способ дополнительно включает определение, перед стадией выделения, того, что указанный тип раковой клетки чувствителен к соединению-ингибитору HDAC. В некоторых воплощениях указанный тип раковой клетки определяли как чувствительный к соединению-ингибитору HDAC *in vitro*. В некоторых воплощениях соединение-ингибитор HDAC представляет собой PCI-24781.

В родственном аспекте в данной заявке предложен способ получения эталонного образца уровня экспрессии для определения профиля экспрессии, включающий получение выделенной популяции нуклеиновых кислот из раковой клетки, где указанная раковая клетка принадлежит к типу раковых клеток, который устойчив к соединению-ингибитору HDAC. В некоторых воплощениях указанная выделенная популяция содержит РНК. В некоторых воплощениях указанная выделенная популяция содержит кДНК. В некоторых воплощениях только что упомянутое соединение-ингибитор HDAC представляет собой PCI-24781. В некоторых воплощениях раковая клетка присутствует в биоптате. В некоторых воплощениях раковая клетка присутствует в популяции клеток, выращенной *in vitro*. В некоторых воплощениях указанная раковая клетка представляет собой клетку карциномы толстой кишки. В некоторых воплощениях клетку карциномы получали из карциномы толстой кишки R1059261097, R4498160614, R5456781761, R7424107588 или R0948311023. В некоторых воплощениях нуклеотидные последовательности по меньшей мере четырех из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 или DPEP1 представлены в вышеупомянутой выделенной популяции нуклеиновых кислот. В некоторых воплощениях указанный способ дополнительно включает определение перед стадией выделения того, что тип раковой клетки устойчив к соединению-ингибитору HDAC. В некоторых воплощениях тип раковой клетки определяли как устойчивый к соединению-ингибитору HDAC *in vitro*. В некоторых воплощениях соединение-ингибитор HDAC представляет собой PCI-24781.

В другом аспекте в данной заявке предложена линия раковых клеток человека, которая устойчива к соединению-ингибитору HDAC *in vitro*. В некоторых воплощениях линия клеток человека экспрессирует DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPEP1. В некоторых воплощениях соединение-ингибитор HDAC, к которому устойчива упомянутая линия раковых клеток человека, представляет собой PCI 24781. В некоторых воплощениях PCI 24781-устойчивая линия раковых клеток человека устойчива к PCI 24781 в концентрации, равной по меньшей мере приблизительно 1 мкМ. В некоторых воплощениях линия раковых клеток человека представляет собой линию клеток карциномы толстой кишки. В некоторых воплощениях линия клеток карциномы толстой кишки представляет собой R5247682266, R9866135153, R1078103114 или R4712781606.

В дополнительном аспекте в данной заявке предложен способ увеличения вероятности терапевтически эффективного лечения рака ингибитором HDAC, включающий обеспечение индикации того, что рак у пациента чувствителен к лечению ингибитором HDAC, если уровень экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов в образце рака пациента ниже, чем пороговые значения уровней экспрессии для указанных четырех биомаркерных генов, или обеспечение индикации того, что указанный рак устойчив к лечению ингибитором HDAC, если уровень экспрессии биомаркерных генов выше, чем пороговые значения уровней экспрессии, где указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена выбраны из PTPN3, ABCC3, SARG, PPAP2C, NPDC1, CTEN, RAB25, НЕРН, TPMT, PKP3, GALNT5, CALML4, GALNT12, TPK1, DEFA6, EPLIN, CLIC5, PERP, SYK, SLC12A2, GUCY2C, TM4SF4, TGFA, FGFBP1, PTK6, EVA1, EPHA2, ITGA6, TNFRSF21, TM4SF3, IL18, BMP4, SMPDL3B, TMPRSS2, GDA, MST1R, ITGB4, ANXA3, CCL15, DPEP1, NOXO1, IFI27, CYP3A43 и PKP2, в результате чего вероятность терапевтически эффективного лечения рака ингибитором HDAC возрастает. В некоторых воплощениях указанная индикация предложена на цифровом носителе. В некоторых воплощениях указанная индикация предложена на печатном носителе. В некоторых воплощениях указанная индикация представляет собой ссылку на биомедицинскую публикацию. В некоторых воплощениях указанная индикация относится к уровням экспрессии по меньшей мере двух биомаркерных генов. В некоторых воплощениях указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена включают DEFA6, RAB25, TM4SF4 или IL18. В некоторых воплощениях указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена включают DEFA6, ITGB4, TM4SF3, SYK, PPAP2C и RAB25. В некоторых воплощениях указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена включают DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF4,

PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPEP1. В некоторых воплощениях рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых воплощениях ингибитор HDAC представляет собой PCI-24781.

В еще одном аспекте в данной заявке предложен способ оптимизации селекции противоракового агента для лечения рака в комбинации с соединением-ингибитором HDAC путем (1) сравнения первого набора биомаркерных генов, экспрессия которых коррелирует с устойчивостью или чувствительностью рака к данному противораковому агенту, со вторым набором биомаркерных генов, экспрессия которых коррелирует с устойчивостью к соединению-ингибитору HDAC; и (2) выбора противоракового агента для лечения рака в комбинации с ингибитором HDAC, если биомаркерные гены в первом наборе отличны от биомаркерных генов во втором наборе, где биомаркерные гены во втором наборе представляют собой DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPEP1. В некоторых воплощениях указанный способ дополнительно включает сравнение уровня экспрессии второго набора биомаркерных генов во множестве раковых клеток, которых обрабатывали ингибитором HDAC вместе со вторым противораковым агентом.

В дополнительном аспекте в данной заявке предложена индикация вероятности терапевтически эффективного лечения рака соединением-ингибитором HDAC, включающая средство информирования об интерпретации уровней экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов, выбранных из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPEP. В некоторых воплощениях указанная индикация дополнительно включает уровни экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов. В некоторых воплощениях средство информирования представляют собой печатный документ или электронный документ. В некоторых воплощениях интерпретация включает ссылку на биомедицинскую публикацию. В некоторых воплощениях интерпретация включает график. В некоторых воплощениях интерпретация включает информацию, которая указывает на то, что рак у пациента чувствителен к лечению ингибитором HDAC, если уровни экспрессии указанных биомаркерных генов в образце рака пациента ниже, чем пороговые значения уровней экспрессии для указанных четырех биомаркерных генов, или информацию, которая указывает на то, что указанный рак устойчив к лечению ингибитором HDAC, если уровни экспрессии указанных биомаркерных генов выше, чем пороговые значения уровней экспрессии.

В другом аспекте в данной заявке предложен способ определения вероятности эффективного лечения рака у пациента соединением-ингибитором HDAC, включающий: (1) определение при указанном раке уровней экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов, выбранных из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPEP; и (2) сравнение уровней экспрессии этих по меньшей мере четырех биомаркерных генов при указанном раке с уровнями экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов в эталонном образце уровня экспрессии, полученном из раковых клеток, для которых ранее определили, что они устойчивы к указанному соединению ингибитора HDAC, где вероятность эффективного лечения рака выше, если уровень экспрессии указанных по меньшей мере четырех биомаркеров при указанном раке у пациента ниже, чем уровни экспрессии указанных биомаркерных генов в эталонном образце уровня экспрессии. В некоторых воплощениях указанный способ дополнительно включает выбор противоракового агента, отличного от соединения-ингибитора HDAC, для лечения рака.

В еще одном аспекте в данной заявке предложен способ классификации рака у пациента, включающий сравнение уровней экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов при указанном раке с первым или вторым набором значений уровней экспрессии для биомаркерных генов, и для каждого сравнения определение вероятности для указанного уровня экспрессии биомаркерных генов того, что рак у пациента устойчив к соединению-ингибитору гистондеацетилазы, где (1) первый набор значений уровней экспрессии измеряли в раковых клетках, для которых определили, что они устойчивы к соединению-ингибитору гистондеацетилазы; (2) второй набор значений уровней экспрессии измеряли в раковых клетках, для которых определили, что они чувствительны к соединению-ингибитору гистондеацетилазы; (3) определенная вероятность обратно пропорциональна отрицательному отклонению уровня экспрессии биомаркерных генов от первого набора значений уровней экспрессии и прямо пропорциональна положительному отклонению уровня экспрессии биомаркерных генов от второго набора значений уровней экспрессии; и (4) указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена выбраны из: PTPN3, ABCC3, SARG, PPAP2C, NPDC1, СТЕН, RAB25, НЕРН, TPMT, PKP3, GALNT5, CALML4, GALNT12, TPK1, DEFA6, EPLIN, CLIC5, PERP, SYK, SLC12A2, GUCY2C, TM4SF4, TGFA, FGFBP1, PTK6, EVA1, EPHA2, ITGA6, TNFRSF21, TM4SF3, IL18, BMP4, SMPDL3B, TMPRSS2, GDA, MST1R, ITGB4, ANXA3, CCL15, DPEP1, NOXO1, IFI27, CYP3A43 и PKP2.

В другом аспекте в данной заявке предложен способ классификации популяции клеток, включающий сравнение уровней экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов в популяции клеток с первым или вторым набором пороговых значений уровней экспрессии для биомаркерных генов и определение того, что популяция клеток чувствительна к ингибитору HDAC, если уровни экспрессии биомаркерных генов ниже, чем первый набор пороговых значений уровней экспрессии, или определение того, что популяция клеток устойчива к ингибитору HDAC, если уровни экспрессии выше, чем второй набор пороговых значений уровней экспрессии, где указанные по меньшей мере четыре биомаркерных

гена выбраны из PTPN3, ABCC3, SARG, PPAP2C, NPDC1, CTEN, RAB25, НЕРН, ТРМТ, РКР3, GALNT5, CALML4, GALNT12, ТРК1, DEFA6, EPLIN, CLIC5, PERP, SYK, SLC12A2, GUCY2C, TM4SF4, TGFA, FGFBP1, PTK6, EVA1, EPHA2, ITGA6, TNFRSF21, TM4SF3, IL18, BMP4, SMPDL3B, TMPRSS2, GDA, MST1R, ITGB4, ANXA3, CCL15, DPEP1, NOXO1, IFI27, CYP3A43 и РКР2.

В другом аспекте в данной заявке предложен способ определения ингибиции HDAC *in vivo*, включающий определение уровня экспрессии биомаркерного гена, чувствительного к ингибитору HDAC, в биологическом образце, полученном от субъекта, после того, как указанному субъекту ввели соединение-ингибитор HDAC, где чувствительные к ингибитору HDAC биомаркерные гены представляют собой любые из генов, перечисленных в табл. 5.

В другом аспекте в данной заявке предложен способ определения наиболее чувствительных тканей и опухолей, полученных из них, к ингибитору HDAC, включающий: (1) обеспечение первой ткани указанного типа ткани (включая кровь) в первый момент времени и введение соединения-ингибитора HDAC в первую ткань любым подходящим путем в первый момент времени, (2) обеспечение второй ткани указанного типа ткани (включая кровь) во второй момент времени и введение соединения-ингибитора HDAC во вторую ткань любым подходящим путем во второй момент времени и (3) определение профилей экспрессии в первой и второй тканях для любых генов из перечисленных в табл. 5.

В дополнительном аспекте в данной заявке предложен способ классификации одной или более клеток, включающий определение уровней экспрессии не более четырех-пятидесяти биомаркерных генов в одной или более клетках, где по меньшей мере четыре из указанных биомаркерных генов выбраны из PTPN3, ABCC3, SARG, PPAP2C, NPDC1, CTEN, RAB25, НЕРН, ТРМТ, РКР3, GALNT5, CALML4, GALNT12, ТРК1, DEFA6, EPLIN, CLIC5, PERP, SYK, SLC12A2, GUCY2C, TM4SF4, TGFA, FGFBP1, PTK6, EVA1, EPHA2, ITGA6, TNFRSF21, TM4SF3, IL18, BMP4, SMPDL3B, TMPRSS2, GDA, MST1R, ITGB4, ANXA3, CCL15, DPEP1, NOXO1, IFI27, CYP3A43 и РКР2. В некоторых воплощениях указанный способ дополнительно включает сравнение уровней экспрессии четырех-пятидесяти биомаркерных генов с первым или вторым набором пороговых значений уровней экспрессии для биомаркерных генов, и определение того, что рак чувствителен к ингибитору HDAC, если уровни экспрессии биомаркерных генов ниже, чем первый набор пороговых значений уровней экспрессии, или определение того, что рак устойчив к ингибитору HDAC, если уровни экспрессии выше, чем второй набор пороговых значений уровней экспрессии. В некоторых воплощениях указанная одна или более клеток представляют собой раковые клетки. В некоторых воплощениях указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена выбраны из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, ТРМТ, IL18 и DPEP. В некоторых воплощениях указанный способ дополнительно включает определение уровней экспрессии не более четырех-двадцати биомаркерных генов. В некоторых воплощениях указанный способ включает определение уровней экспрессии не более чем четырех биомаркерных генов. В некоторых воплощениях указанные четыре биомаркерных гена состоят из: DEFA6, RAB25, TM4SF4 и IL18.

В еще одном аспекте в данной заявке предложен чип для гибридизации нуклеиновых кислот, включающий нуклеинокислотные зонды, которые гибридизуются в очень жестких условиях гибридизации с нуклеиновыми кислотами не более четырех-пятидесяти биомаркерных генов, где по меньшей мере четыре биомаркерных гена выбраны из PTPN3, ABCC3, SARG, PPAP2C, NPDC1, CTEN, RAB25, НЕРН, ТРМТ, РКР3, GALNT5, CALML4, GALNT12, ТРК1, DEFA6, EPLIN, CLIC5, PERP, SYK, SLC12A2, GUCY2C, TM4SF4, TGFA, FGFBP1, PTK6, EVA1, EPHA2, ITGA6, TNFRSF21, TM4SF3, IL18, BMP4, SMPDL3B, TMPRSS2, GDA, MST1R, ITGB4, ANXA3, CCL15, DPEP1, NOXO1, IFI27, CYP3A43 и РКР2. В некоторых воплощениях указанный чип для гибридизации нуклеиновых кислот включает по меньшей мере четыре биомаркерных гена, выбранных из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, ТРМТ, IL18 и DPEP. В некоторых воплощениях по меньшей мере четыре биомаркерных гена состоят из: DEFA6, RAB25, TM4SF4 и IL18.

Должно быть очевидно, что способы и композиции, описанные в данной заявке, не ограничиваются конкретной методикой, протоколами, линиями клеток, конструкциями и реагентами, описанными в данной заявке, и, по существу, могут изменяться. Также должно быть очевидно, что терминология, используемая в данной заявке, используется исключительно с целью описания конкретных воплощений и не предназначена для ограничения объема способов и композиций, описанных в данной заявке, которые ограничены исключительно прилагаемой формулой изобретения.

В данной заявке и в прилагаемой формуле изобретения единственными формы включают ссылку на множественные, если контекст явно не указывает на противоположное.

Термин "биомаркерный ген" относится к гену, чья экспрессия или активность приводит к образованию по меньшей мере одного продукта экспрессии, уровень которого количественно коррелирует с представляющим интерес фенотипическим состоянием (например, устойчивостью к лекарственному средству, патологией).

Термин "детектируемая метка" относится к метке, которую можно увидеть, используя аналитические методики, включая, но не ограничиваясь этим, флуоресценцию, хемилюминесценцию, электронный парамагнитный резонанс, абсорбционную спектроскопию в ультрафиолетовой/видимой области спектра,

масс-спектрометрию, ядерный магнитный резонанс, магнитный резонанс и электрохимические способы.

Термины "дифференциальную экспрессируемый ген", "дифференциальная экспрессия генов" и их синонимы, которые используют взаимозаменяясь, относятся к гену, экспрессия которого повышена или понижена в первой популяции клеток по сравнению с экспрессией того же гена во второй популяции клеток. Такие различия подтверждаются, например, изменением уровней мРНК, поверхностной экспрессии, секрецией или другим разделением полипептида. Дифференциальная экспрессия генов включает в некоторых воплощениях сравнение экспрессии между двумя или более генами или продуктами этих генов, или сравнение соотношений экспрессии между двумя или более генами или продуктами этих генов, или даже сравнение двух по-разному процессированных продуктов одного и того же гена, которые отличаются между двумя популяциями клеток. Дифференциальная экспрессия включает как количественные, так и качественные изменения временного или клеточного паттерна экспрессии гена или продуктов его экспрессии, например между нормальными и больными клетками, или между клетками, которые испытывают различные эпизоды болезни или стадии болезни, или клетками, которые в значительной степени чувствительны или устойчивы к определенным терапевтическим лекарственным средствам.

Термин "флуорофор" относится к молекуле, которая при возбуждении излучает фотоны и поэтому является флуоресцентной.

Выражение "амплификация гена" относится к процессу, посредством которого множество копий гена или фрагмента гена образуется в определенной клетке или линии клеток. Дуплицированный участок (фрагмент амплифицированной ДНК) часто называют "ампликоном". Зачастую, количество полученной информационной РНК (мРНК), т.е. уровень экспрессии генов, также увеличивает количество числа копий, сделанных с определенного гена.

Термин "определение профиля экспрессии гена", если не указано иначе, используется в наиболее широком смысле и включает способы количественного анализа мРНК гена или нуклеиновых кислот, полученных из него, и/или уровней белка или пептидов, полученных из него, и/или функции белка в биологическом образце.

Термин "гибридизация в очень жестких условиях" относится к следующим условиям гибридизации: инкубирование при 68°C в течение 1 ч, затем промывка 3 раза в течение 20 мин каждый раз при комнатной температуре в 2Х растворе хлорида цитрата натрия (SSC) и 0,1% додецилсульфата натрия (ДСН) и дважды при 50°C в 0,1X SSC и 0,1% ДСН, или к любым известным в данной области эквивалентным условиям гибридизации.

Термин "ген внутреннего контроля экспрессии" относится к гену, уровень экспрессии которого, что известно или ожидается, будет очень похожим в клетках, которые отличаются по одному или более фенотипам или которые подвергали различным экспериментальным воздействиям. Например, показано, что экспрессия гена HDAC3 очень похожа в клетках рака толстой кишки, которые устойчивы или чувствительны к лечению соединением HDACi.

Термин "выделенный" относится к отделению и удалению представляющего интерес компонента от/из компонентов, не представляющих интерес. Выделенные вещества возможно находятся либо в сухом, либо в полусухом состоянии или в растворе, включая, но не ограничиваясь этим, водный раствор. Выделенный компонент возможно находится в гомогенном состоянии, или выделенный компонент возможно является частью фармацевтической композиции, которая содержит дополнительные фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества. Чистоту и гомогенность определяли, например, используя методики аналитической химии, включая, но не ограничиваясь этим, электрофорез в полиакриламидном геле или высокоеффективную жидкостную хроматографию. Кроме того, когда представляющий интерес компонент выделен и является преобладающим видом, присутствующим в препарате, указанный компонент описан в данной заявке как, по существу, очищенный.

Термин "очищенный" в данной заявке относится к представляющему интерес компоненту, который по меньшей мере на 85% чистый, по меньшей мере на 90% чистый, по меньшей мере на 95% чистый, по меньшей мере на 99% или более чистый. Исключительно в качестве примера нуклеиновые кислоты или белки являются "выделенными", когда такие нуклеиновые кислоты или белки свободны от по меньшей мере некоторого количества клеточных компонентов, с которыми они ассоциированы в естественном состоянии, или когда нуклеиновая кислота или белок были сконцентрированы до уровня, большего чем концентрация их продукции *in vivo* или *in vitro*.

Термин "метка" относится к веществу, которое встраивается в соединение и легко детектируется, в результате чего его физическое распределение можно определить и/или контролировать.

Термин "микрочип" относится к упорядоченно расположенным гибридизуемым элементам матрицы, предпочтительно полинуклеотидным зондам, на подложке.

Термин "нуклеиновая кислота" или "нуклеинокислотный зонд", когда используется в единственном или множественном числе, в общем смысле относится к любому полиривонуклеотиду или полидезоксирибонуклеотиду, который включает немодифицированную РНК или ДНК или модифицированную РНК или ДНК. Таким образом, например, нуклеиновые кислоты, согласно определению в данной заявке, включают, без ограничения, одно- и двухцепочечные ДНК, ДНК, включающие одно- и двухцепочечные участки, одно- и двухцепочечные РНК, и РНК, включающие одно- и двухцепочечные участки, гибрид-

ные молекулы, включающие ДНК и РНК, которые являются возможно одноцепочечными или чаще двухцепочечными или включают одно- и двухцепочечные участки. Кроме того, термин "нуклеиновая кислота" в данной заявке относится к трехцепочечным участкам, включающим РНК или ДНК или обе РНК и ДНК. Цепи в таких участках возможно принадлежат одной и той же молекуле или различным молекулам. Участки возможно включают целиком одну или более молекул, но чаще включают лишь участок некоторых из молекул. Одной из молекул трехспирального участка часто является олигонуклеотид. Термин "нуклеиновая кислота", в частности, включает кДНК. Данный термин включает ДНК (включая кДНК) и РНК, которые содержат одно или более модифицированных оснований. Таким образом, ДНК или РНК с остатками, модифицированными для стабильности или с другой целью, называются в данной заявке "нуклеиновыми кислотами". ДНК или РНК, включающие редкие основания, такие как инозин, или модифицированные основания, такие как меченные тритием основания, включены в термин "нуклеиновая кислота" согласно определению в данной заявке. В целом, термин "нуклеиновая кислота" охватывает все химически, ферментативно и/или метаболически модифицированные формы немодифицированных полинуклеотидов, а также химические формы ДНК и РНК, характерные для вирусов и клеток, включая простые и сложные клетки.

Термин "олигонуклеотид" относится к относительно короткому полинуклеотиду, включая, без ограничения, одноцепочечные дезоксирибонуклеотиды, одно- или двухцепочечные рибонуклеотиды, РНК:ДНК гибриды и двухцепочечные ДНК. Олигонуклеотиды, такие как одноцепочечные олигонуклеотиды ДНК-зондов, часто синтезируют химическими способами, например используя автоматизированные синтезаторы олигонуклеотидов, которые имеются в продаже. Тем не менее, олигонуклеотиды возможно получены с помощью ряда других способов, включая *in vitro* технологии рекомбинантных ДНК и экспрессию ДНК в клетках и организмах.

Термины "предсказание", "предсказывание", "прогностический" или "прогноз" в данной заявке относятся к вероятности того, что пациент будет отвечать либо благоприятно, либо неблагоприятно на лекарственное средство (например, на противораковое соединение) или набор лекарственных средств, а также к степени таких ответов. Прогностические способы, описанные в данной заявке, представляют собой полезные способы предсказания, если пациент, страдающий от рака, способен отвечать благоприятно на схему лечения соединением-ингибитором HDAC отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством (например, со вторым противораковым соединением).

Термин "субъект" или "пациент" относится к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Исключительно в качестве примера субъект включает, но не ограничивается этим, млекопитающее, включая, но не ограничиваясь, человека.

Термин "по существу, очищенный" относится к представляющему интерес компоненту, который является преимущественно или, по существу, свободным от других компонентов, которые обычно сопровождают или взаимодействуют с представляющим интерес компонентом перед очисткой. Исключительно в качестве примера представляющий интерес компонент является "по существу, очищенным", когда препарат представляющего интерес компонента содержит менее чем приблизительно 30%, менее чем приблизительно 25%, менее чем приблизительно 20%, менее чем приблизительно 15%, менее чем приблизительно 10%, менее чем приблизительно 5%, менее чем приблизительно 4%, менее чем приблизительно 3%, менее чем приблизительно 2% или менее чем приблизительно 1% (сухого веса) загрязняющих компонентов. Таким образом, "по существу, очищенный" представляющий интерес компонент возможно имеет уровень чистоты, равный приблизительно 70%, приблизительно 75%, приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% или больше.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству композиции, которую вводят пациенту, уже страдающему от заболевания, патологического состояния или расстройства, достаточному для того, чтобы вылечить или, по меньшей мере, частично подавить или облегчить до некоторой степени один или более симптомов заболевания, расстройства или патологического состояния, от которого лечат. Эффективность таких композиций зависит от условий, включая, но не ограничиваясь этим, тяжесть и течение заболевания, расстройства или патологического состояния, предшествующую терапию, состояние здоровья пациента и ответ на лекарственные средства и решение лечащего врача. Исключительно в качестве примера терапевтически эффективные количества определяли с помощью способов, включающих, но не ограниченных перечисленным, клиническое испытание с повышением дозы.

Термины "лечить", "подвергать лечению" или "лечение" включают облегчение, ослабление или снижение выраженной симптомов заболевания или патологического состояния, предотвращение дополнительных симптомов, снижение выраженной или предотвращение лежащих в основе симптомов метаболических причин, ингибирование заболевания или патологического состояния, например остановку развития заболевания или патологического состояния, смягчение заболевания или патологического состояния, вызов регрессии заболевания или патологического состояния, смягчение состояния, вызванного заболеванием или патологическим состоянием, или остановку симптомов заболевания или патологического состояния. Термины "лечить", "подвергать лечению" или "лечение" включают, но не ограни-

чиваются этим, профилактическое и/или терапевтическое лечение.

Термин "опухоль" или "рак" относится ко всему росту и пролиферации неопластических клеток, либо злокачественному, либо доброкачественному, и всем предраковым и раковым клеткам и тканям.

Если не указано иначе, используются обычные способы культивирования клеток, белковой химии, биохимии, технологий рекомбинантной ДНК, включая методики амплификации и гибридизации генов, масс-спектроскопию и фармакологию.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлена иллюстративная схематичная блок-схема способа идентификации биомаркерных генов устойчивости к соединению HDACi в раковых клетках на основании определения профиля экспрессии генов и применения в медицинской практике определения профиля экспрессии идентифицированных биомаркерных генов.

На фиг. 2 - иллюстративный график, показывающий ингибирование пролиферации клеток *in vitro* в зависимости от концентрации соединения HDACi PCI-24781 для ряда линий клеток карциномы толстой кишки.

На фиг. 3 - иллюстративная блок-схема, показывающая статистический подход, используемый для анализа данных микрочипа, чтобы определить дифференциально экспрессированные гены в популяциях раковых клеток, устойчивых к соединению HDACi, в отличие от раковых клеток, которые чувствительны к указанному соединению.

На фиг. 4 - иллюстративная диаграмма разброса данных, показывающая анализ основных компонентов данных с микрочипа относительно экспрессии генов в раковых клетках, которых обрабатывали и не обрабатывали соединением HDACi, и чувствительных и устойчивых раковых клетках.

На фиг. 5 - иллюстративная гистограмма, сравнивающая результаты способа с применением микрочипа относительно способа количественной ОТ-ПЦР TaqMan® для определения отношения уровней экспрессии мРНК для ряда идентифицированных биомаркерных генов устойчивости к соединению HDACi в клетках, устойчивых к PCI-24781, относительно клеток рака толстой кишки PCI-24781.

На фиг. 6 - иллюстративная гистограмма, сравнивающая относительные уровни экспрессии четырех биомаркерных генов устойчивости к соединению HDACi в раковых клетках, которые устойчивы к соединению-ингибитору HDAC (PCI-24781), относительно экспрессии указанных биомаркерных генов в раковых клетках, которые чувствительны к соединению.

На фиг. 7 (А) - иллюстративная гистограмма, показывающая динамику ацетилирования тубулина в мононуклеарных клетках периферической крови мышей, которых лечили соединением-ингибитором HDAC PCI-24781; на (В) - динамика профиля экспрессии генов, уровни мРНК которых коррелировали с изменениями ацетилирования тубулина.

На фиг. 8 - иллюстративный набор двух линейных графиков, показывающих профили экспрессии двух чувствительных к ингибитору HDAC биомаркерных генов, как определено с помощью анализа на микрочипе, количественной ОТ-ПЦР и иммуноблоттинга.

На фиг. 9 - иллюстративная гистограмма, показывающая средние уровни мРНК *in vivo* в различных тканях для пяти чувствительных к ингибитору HDAC биомаркерных генов через 3 и 8 ч после лечения ингибитором HDAC.

На фиг. 10 - иллюстративный ряд кривых зависимости от дозы для действия ингибитора HDAC PCI-24781 на опухоли, полученные из указанных опухолей.

На фиг. 11 (А) - ряд линейных графиков, показывающих степень ингибирования ингибитором HDAC PCI-24781 роста *in vitro* первичных клеток опухоли толстой кишки, полученных от впервые диагностированных, не подвергавшихся лечению пациентов с раком толстой кишки; на (В) - ряд линейных графиков, показывающих степень ингибирования роста *in vitro* ингибитором HDAC PCI-24781 клеток рака толстой кишки, полученных от пациентов, имеющих запущенные, метастатические опухоли толстой кишки; на (С) - гистограмма, показывающая корреляцию между устойчивостью опухолевой клетки к ингибитору HDAC *in vitro* и уровнем экспрессии мРНК биомаркерного гена устойчивости к HDAC DEFA6.

Подробное описание изобретения

Способы, описанные в данной заявке, включают классификацию рака у пациента как устойчивого или чувствительного к соединению-ингибитору гистондеацетилазы (HDACi) путем сравнения уровней экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов, экспрессирующихся при указанном раке, с пороговыми значениями уровней экспрессии биомаркерного гена, как описано в данной заявке. Если уровни экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов выше, чем пороговые значения уровней экспрессии, рак относят к устойчивому к соединению HDACi. Наоборот, если уровни экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов ниже, чем пороговые значения уровней экспрессии, рак относят к чувствительному к соединению HDACi.

В данной заявке также описана популяция нуклеиновых кислот, полученных из раковой клетки, где раковая клетка принадлежит к типу раковых клеток, который устойчив к соединению HDACi. Дополнительно в данной заявке описана популяция нуклеиновых кислот, полученных из раковой клетки, где раковая клетка принадлежит к типу раковых клеток, который чувствителен к соединению HDACi. Также в

данной заявке описаны способы получения этих популяций нуклеиновых кислот. Такие популяции нуклеиновых кислот возможно используют в качестве эталонных стандартов уровня экспрессии для установления пороговых уровней экспрессии биомаркерных генов, описанных в данной заявке. Дополнительно в данной заявке описаны линии клеток, для которых определили, что они устойчивы к соединению HDACi. Также в данной заявке описаны линии клеток, для которых определили, что они чувствительны к соединению HDACi.

В данной заявке также описан способ увеличения вероятности терапевтически эффективного лечения рака соединением HDACi путем обеспечения индикации того, что рак чувствителен к лечению соединением HDACi, если уровни экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов, описанных в данной заявке, ниже, чем пороговые значения уровней экспрессии для этих биомаркерных генов, или обеспечения индикации того, что рак устойчив к лечению соединением HDACi, если уровни экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов, описанных в данной заявке, выше, чем пороговые значения уровней экспрессии для этих биомаркерных генов.

Дополнительно в данной заявке описаны способы оптимизации выбора противоракового агента для лечения рака в комбинации с соединением HDACi путем сравнения первого набора биомаркерных генов, экспрессия которых коррелирует с устойчивостью или чувствительностью рака к данному противораковому агенту, со вторым набором биомаркерных генов, экспрессия которых коррелирует с устойчивостью к соединению HDACi, и затем выбора противоракового агента для лечения рака в комбинации с ингибитором HDAC, только если все биомаркерные гены в первом наборе отличны от биомаркерных генов во втором наборе.

Идентификация биомаркерных генов устойчивости к соединению HDACi (HDACiR-BG).

В данной заявке описаны способы идентификации генов, уровни экспрессии которых в раковых клетках значительно и согласованно коррелируют с устойчивостью клеток к соединению HDACi. Такие гены называются биомаркерными генами устойчивости к соединению HDACi (HDACiR-BG). В типичном воплощении HDACiR-BG идентифицированы, как описано далее.

Ответ ex-vivo первичных опухолевых клеток (например, клеток рака толстой кишки) от различных пациентов на ингибитор HDAC определяют путем культивирования клеток в присутствии изменяющихся концентраций соединения HDACi.

После определения чувствительности раковых клеток от каждого пациента к соединению HDACi определяют профили экспрессии мРНК для HDACi-устойчивых и чувствительных опухолей. Выделяют суммарную РНК, получают флуоресцентные зонды и гибридизуют с кДНК микрочипом для полного генома (например, с олигонуклеотидными микрочипами Codelink Human Whole Genome, содержащими примерно 55000 уникальных зондов; GE Healthcare Bio-Sciences Corp., Piscataway, NJ), согласно рекомендациям производителя. После гибридизации микрочипы сканируют (например, в сканере GenePix 4000B; Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA). Изображения затем обрабатывают с помощью программного обеспечения Codelink, и результаты нормализуют по среднему уровню.

Нормированные по среднему результаты с микрочипа импортируют в программу для анализа результатов с микрочипа для анализа основных компонентов (PCA) и анализа иерархической кластеризации (например, в программное обеспечение Genespring от Agilent). Множество способов анализа используют для обеспечения дополнительной достоверности в анализе экспрессии мРНК. Для коррекции множественных гипотез возможно используют подход q-значений для определения частоты ложных открытий (FDR), как описано у Storey и др. (2003), Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 100:9440-9445. В качестве второго аналитического подхода возможно использовать подход с байесовским дисперсионным анализом, описанным у Ishwaran и др. (2003), J. Amer. Stat. Assoc., 98:438-455.

В способе с использованием байесовского дисперсионного анализа вклад неподходящих генов в модель дисперсионного анализа выборочно сокращают, чтобы уравновесить суммарные ложные обнаружения относительно суммарных ложных необнаружений. На выходе получают показатель Zcut, который позволяет определить гены, вклад которых в модель дисперсионного анализа больше, чем стандартный z-показатель. См. Ishwaran и др., там же, и веб-сайт на bamatgau.com.

Только что описанный способ и его варианты возможно используют для идентификации биомаркерных генов для других определенных фенотипических состояний, например для устойчивости к противораковым агентам, отличным от соединений HDACi.

HDACiR-BG, идентифицированные с помощью только что описанных способов, включают такие, которые перечислены в табл. 1. Последовательность мРНК каждого из перечисленных генов включена в приложение к данной заявке.

Таблица 1
Биомаркерные гены устойчивости к соединению HDACi (HDACiR-BG)

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
PTPN3	PTPN3	AK096975	1
Член 3 подсемейства C (CFTR/MRP) АТФ-связывающей кассеты белков-переносчиков специфически регулируемый андрогенами белок	ABCC3	NM_020037	2
фосфатаза фосфатидной кислоты типа 2C белок-1 пролиферации, дифференцировки и регуляции нейронов	SARG	NM_023938	3
Белок с тензин-подобным С-концом	PPAP2C	NM_177526	4
RAB25, член семейства онкогенов RAS	RAB25	NM_020387	5
Гефестин	HEPH	NM_138737	6
тиопурин-S-метилтрансфераза	TPMT	NM_000367	7
плакофилин-3	PKP3	NM_007183	8
УДФ-N-ацетил-альфа-D-галактозамин:полипептид N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 5 (GalNAc-T5)	GALNT5	NM_014568	9
кальмодулин-подобный белок 4	CALML4	NM_033429	10
УДФ-N-ацетил-альфа-D-галактозамин:полипептид N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 12 (GalNAc-T12)	GALNT12	AK024865	11
тиамин-пирофосфокиназа 1	TPK1	NM_022445	12
дефензин, альфа 6, специфичный для клеток Панета	DEFA6	NM_001926	13
эпителиальный белок бета, пропадающий при неоплазии	EPLIN	NM_016357	14
белок 5 семейства хлорных внутриклеточных каналов 5	CLIC5	NM_016929	15
PERP, эффектор апоптоза TP53	PERP	NM_022121	16
тироzinкиназа селезенки	SYK	NM_003177	17
член 2 семейства 12 переносчиков растворенных веществ (белки-переносчики натрия/калия/хлора)	SLC12A2	NM_001046	18
гуанилаткиназа 2С (рецептор термостабильного энтеротоксина)	GUCY2C	NM_004963	19
трансмембранный белок 4 суперсемейства 4	TM4SF4	NM_004617	20
трансформирующий фактор роста, альфа	TGFA	NM_003236	21
белок 1, связывающий фактор роста	FGFBP1	NM_005130	22
фибробластов			
PTK6 протеинтироцинкиназа 6	PTK6	NM_005975	23
эпителиальный V-подобный антиген 1	EVA1	NM_005797	24
EPH рецептор A2	EPHA2	NM_004431	25
интегрин, альфа 6	ITGA6	NM_000210	26
член 21 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей	TNFRSF21	NM_014452	27
трансмембранный белок 3 суперсемейства 4	TM4SF3	NM_004616	28
интерлейкин 18 (интерферон-гамма-индцирующий фактор)	IL18	NM_001562	29
костный морфогенетический белок 4	BMP4	NM_130850	30
сфингомиелинфосфодизтераза, кислая сфингомиелиназа-подобная 3В	SMPDL3B	NM_014474	31
трансмембральная протеаза, серин 2	TMPRSS2	NM_005656	32
гуаниндезаминаза	GDA	NM_004293	33
макрофаг-стимулирующий рецептор 1 (с-мет родственная тирозинкиназа)	MST1R	NM_002447	34
интегрин, бета 4	ITGB4	NM_000213	35
аннексин A3	ANXA3	NM_005139	36
хемокин (с С-С мотивом) лиганд 15	CCL15	NM_032965	37
дипентидаза 1 (почечная)	DPEP1	NM_004413	38
организатор 1 НАДФН-оксидазы	NOXO1	NM_172167	39
интерферон-альфа-индуцируемый белок 27	IFI17	NM_005532	40
цитохром Р450, полипептид 43 подсемейства А семейства 3	CYP3A43	NM_057095	41
плакофилин 2	PKP2	NM_004572	42

Классификация видов раков у отдельных пациентов как устойчивых или чувствительных к соединению HDACi.

В некоторых воплощениях определение профиля экспрессии генов осуществляли на биологическом образце, полученном от отдельного пациента, страдающего раком (например, раковой опухолью толстой кишки), чтобы классифицировать рак у пациента как устойчивый или чувствительный к соединению HDACi. Определение профиля экспрессии генов включает определение профиля экспрессии по меньшей мере одного из биомаркерных генов устойчивости к соединению HDACi (HDACiR-BG), перечисленных в табл. 1, которые были идентифицированы, как описано в данной заявке.

В некоторых воплощениях HDACiR-BG выбран из DEFA6, TM4SF4, TGFA, FGFBP1, EPHA2, TNFRSF2, TM4SF3, IL18, TMPRSS2 и CCL15.

В некоторых воплощениях были определены профили экспрессии по меньшей мере четырех из HDACiR-BG. В некоторых воплощениях по меньшей мере один из четырех HDACiR-BG выбран из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF3, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 или DPEP1. В некоторых воплощениях все по меньшей мере из четырех HDACiR-BG выбраны из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF3, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 или DPEP1.

В некоторых воплощениях определен профиль экспрессии по меньшей мере шестнадцати из HDACiR-BG. В некоторых воплощениях по меньшей мере шестнадцать HDACiR-BG включают один или более из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF3, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 или DPEP1. В некоторых воплощениях по меньшей мере 16 HDACiR-BG включают DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF3, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 или DPEP1.

В различных воплощениях типы раков и опухолей, которые можно классифицировать (от отдельных пациентов) по устойчивости или чувствительности к соединению HDACi, включают, но не ограничиваются этим, колоректальный рак, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак желчных путей; рак мочевого пузыря; рак кости; рак мозга и ЦНС; рак молочной железы; рак шейки матки; хориокарциному; рак соединительной ткани; рак пищеварительной системы; рак эндометрия; рак пищевода; рак глаза; рак головы и шеи; рак ЖКТ; внутриэпителиальную неоплазию; рак почки; рак горлани; лейкоз; рак печени; рак легкого (например, мелкоклеточный и немелкоклеточный); лимфому, включая лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому; меланому; миелому; нейробластому; рак полости рта (например, губы, языка, рта и глотки); рак предстательной железы; ретинобластому; рабдомиосаркому; рак прямой кишки; почечно-клеточный рак; рак системы органов дыхания; саркому; рак кожи; рак желудка; рак яичка; рак щитовидной железы; рак матки; рак мочевыделительной системы, а также другие карциномы и саркомы.

Типы раковых клеток, которые возможно классифицируют в различных воплощениях, включают, но не ограничиваются этим, плоскоклеточную папиллому, плоскоклеточную карциному, базально-клеточную опухоль, базально-клеточную карциному, переходно-клеточную папиллому, переходно-клеточную карциному, аденому железистого эпителия, меланоцитарную гломусную опухоль, меланоцитарный невус, злокачественную меланому, фиброму, фиброзаркому, аденокарциному, гастриному, злокачественную гастриному, онкоцитому, холангiocеллюлярную аденому, холангiocеллюлярную карциному, гепатоцеллюлярную аденому, гепатоцеллюлярную карциному, аденому почечного канальца, почечноклеточную карциному (опухоль Гравитца), миксому, миксосаркому, липому, липосаркому, лейомиому, лейомиосаркому, рабдомиому, рабдомиосаркому, доброкачественную тератому, злокачественную тератому, гемангиому, гемангиосаркому, саркому Калоши, лимфангиому, лимфангиосаркому, остеому, остеосаркому, остеобластическую саркому, хондрому хряща, хондросаркому, менингиому мягкой мозговой оболочки, злокачественную менингиому, олигоastroцитому, эпендимому, астроцитому волово-сивидную астроцитому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, нейробластому, шваннуому, ретинобластому или нейрофиброму. Другие типы раков и опухолей включают такие, которые описаны в справочных материалах, например в "International Classification of Diseases for Oncology", 3-е издание, International Association of Cancer Registries.

Биологический образец представляет собой любой биологический образец, который включает клеточный материал, из которого возможно выделяли ДНК, РНК или белок, например образцы твердой ткани, такие как биоптат или тканевые культуры или клетки, полученные из них, и их потомство, кровь и другие жидкие образцы биологического происхождения, например мокрота (включая слону, буккальный смыв или соскобы бронхиальной щеточкой), кал, семенная жидкость, моча, асцитная жидкость, спинно-мозговая жидкость, смыв мочевого пузыря или плевральный выпот. В термин "биологический образец" также включены образцы, над которыми производили любые манипуляции после их получения, такие как обработка реагентами, солюбилизация или обогащение определенными компонентами. В термин входит клинический препарат, а также клетки в культуре, клеточные супернатанты, клеточные лизаты, сыворотка, плазма, биологические жидкости и образцы ткани, например, только что полученная ткань, замороженная ткань, архивная ткань или биологические жидкости.

В некоторых воплощениях биологический образец представляет собой биопсию опухоли (например, функциональную биопсию, аспирационную биопсию или хирургическую биопсию), содержащую одну

или более раковых клеток. В одном воплощении указанный биологический образец представляет собой популяцию раковых клеток, полученных с помощью отщипывания лазером от среза опухолевой ткани, как описано, например, в патенте США № 6040139. Способы оптимизации получения образца ткани и обработки для определения профиля экспрессии включают, например, Bova и др. (2005), Methods Mol. Med., 103:15-66.

В некоторых воплощениях одну или более клеток (например, из культивированной линии раковых клеток) классифицируют с помощью определения уровней экспрессии не более четырех-пятидесяти биомаркерных генов, описанных в данной заявке, например 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 18, 20, 24, 30, 32, 35, 40, 44, 45, 47 или любого другого количества биомаркерных генов от четырех до пятидесяти. В некоторых воплощениях от четырех до сорока четырех биомаркерных генов выбирают из табл. 3, например 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 18, 20, 24, 30, 32, 35, 40 или любое другое количество биомаркерных генов от четырех до сорока четырех выбирают из табл. 3. В некоторых воплощениях по меньшей мере четыре биомаркерных гена выбирают из PTPN3, ABCC3, SARG, PPAP2C, NPDC1, CTEN, RAB25, HEPH, TPMT, PKP3, GALNT5, CALML4, GALNT12, TPK1, DEFA6, EPLIN, CLIC5, PERP, SYK, SLC12A2, GUCY2C, TM4SF4, TGFA, FGFBP1, PTK6, EVA1, EPHA2, ITGA6, TNFRSF21, TM4SF3, IL18, BMP4, SMPDL3B, TMPRSS2, GDA, MST1R, ITGB4, ANXA3, CCL15, DPEP1, NOXO1, IFI27, CYP3A43 и PKP2. В некоторых воплощениях от четырех до пятидесяти биомаркеров включают один или более генов, выбранных из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, HEPH, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPEP. В некоторых воплощениях классификация клеток включает сравнение определенных уровней экспрессии с первым или вторым набором пороговых значений уровней экспрессии для биомаркерных генов и определение того, что одна или более клеток чувствительны к ингибитору HDAC, если уровни экспрессии биомаркерных генов ниже, чем первый набор пороговых значений уровней экспрессии, или определение того, что одна или более клеток устойчивы к ингибитору HDAC, если уровни экспрессии выше, чем второй набор пороговых значений уровней экспрессии. В некоторых воплощениях определяли экспрессию не более четырех-двадцати биомаркерных генов. В некоторых воплощениях определяли уровни экспрессии не более чем четырех биомаркерных генов. В некоторых воплощениях указанные четыре биомаркерных гена, уровень экспрессии которых определяли, представляют собой DEFA6, RAB25, TM4SF4 и IL18.

Способы определения профиля экспрессии HDACiR-BG.

Профили экспрессии HDACiR-BG возможно получали с помощью любых удобных средств определения дифференциальной экспрессии генов между двумя образцами, например, с помощью количественной гибридизации мРНК, меченой мРНК, амплифицированной мРНК, кРНК и т.д., количественной ПЦР, ELISA для определения количества белка и тому подобных.

В некоторых воплощениях измеряли уровни мРНК HDACiR-BG (включая кДНК-копию или аРНК-копии). Профиль экспрессии возможно получали для исходного образца нуклеиновой кислоты, используя любой удобный протокол. Хотя известно множество различных способов получения профилей экспрессии, таких как используемые в области анализа дифференциальной экспрессии генов, один типичный и удобный тип протокола получения профилей экспрессии представляет собой протоколы получения профиля экспрессии генов на основе чипов. Такими областями применения являются гибридизационные анализы, в которых используется нуклеиновая кислота, которая обнаруживает "зондовые" нуклеиновые кислоты для каждого из анализируемых/профилюемых генов в профиле, который необходимо получить. В этих анализах образец целевых нуклеиновых кислот сначала получают из исходного образца нуклеиновых кислот, который анализируют, где получение возможно включает мечение целевых нуклеиновых кислот меткой, например, участником сигнал-продуцирующей системы. После получения образца целевой нуклеиновой кислоты указанный образец приводят в контакт с чипом при условиях, позволяющих гибридизацию, в результате чего образуются комплексы между целевыми нуклеиновыми кислотами, которые комплементарны к последовательностям зондов, присоединенным к поверхности чипа. Гибридизационные комплексы HDACiR-BG затем детектируют и измеряют.

Конкретные технологии гибридизации, которые возможно используют для получения профилей экспрессии HDACiR-BG, используемые в способах, описанных в данной заявке, включают технологию, описанную в патентах США №№ 5143854, 5288644, 5324633, 5432049, 5470710, 5492806, 5503980, 5510270, 5525464, 5547839, 5580732, 5661028, 5800992, а также WO 95/21265, WO 96/31622, WO 97/10365, WO 97/27317, EP 373203 и EP 785280. В этих способах чип с нуклеиновокислотными "зондами", который включает зонд для каждого из определяющих фенотип генов, экспрессию которых анализируют, приводят в контакт с целевыми нуклеиновыми кислотами, как описано выше. Контакт осуществляют при условиях, позволяющих гибридизацию, например при жестких условиях гибридизации, поскольку эти условия используют в данной области, и несвязанную нуклеиновую кислоту затем удаляют. Результирующий паттерн гибридизованной нуклеиновой кислоты обеспечивает количественную информацию относительно экспрессии для каждого из HDACiR-BG, который зондировали.

Оценку различий в значениях экспрессии возможно осуществляют, используя любую удобную методику, например путем сравнения цифрового изображения профилей экспрессии, путем сравнения баз данных по экспрессии и т.д. Патенты, описывающие способы сравнения профилей экспрессии, включа-

ют, но не ограничиваются этим, патенты США №№ 6308170 и 6228575 и заявку на патент США, серийный № 10/858867.

В некоторых воплощениях способы, описанные в данной заявке, осуществляли на чипах для гибридизации нуклеиновых кислот, включающих нуклеиновокислотные зонды, которые гибридизуются в очень жестких условиях гибридизации с нуклеиновыми кислотами не более четырех-пятидесяти биомаркерных генов, например 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 18, 20, 24, 30, 32, 35, 40, 44, 45, 47 или любого другого количества биомаркерных генов от четырех до пятидесяти. В некоторых воплощениях от четырех до сорока четырех биомаркерных генов выбирали из табл. 3, например 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 18, 20, 24, 30, 32, 35, 40 или любое другое количество биомаркерных генов от четырех до сорока четырех выбирали из табл. 3. В некоторых воплощениях по меньшей мере четыре биомаркерных гена для зондов чипа выбирали из PTPN3, ABCC3, SARG, PPAP2C, NPDC1, CTEN, RAB25, HEPH, TPMT, PKP3, GALNT5, CALML4, GALNT12, TPK1, DEFA6, EPLIN, CLIC5, PERP, SYK, SLC12A2, GUCY2C, TM4SF4, TGFA, FGFBP1, PTK6, EVA1, EPHA2, ITGA6, TNFRSF21, TM4SF3, IL18, BMP4, SMPDL3B, TMPRSS2, GDA, MST1R, ITGB4, ANXA3, CCL15, DPEP1, NOXO1, IFI27, CYP3A43 и PKP2. В некоторых воплощениях по меньшей мере четыре биомаркерных гена выбирали из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, HEPH, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPEP. В некоторых воплощениях по меньшей мере четыре биомаркерных гена представляют собой DEFA6, RAB25, TM4SF4 и IL18.

В качестве альтернативы используют не основанные на чипах способы количественного анализа уровней одной или более нуклеиновых кислот в образце, включая количественную ПЦР и тому подобные.

В некоторых воплощениях определение профиля экспрессии HDACiR-BG, экспрессированных в биологическом образце (например, в биопсии опухоли) осуществляют с помощью количественной ПЦР-анализа с обратной транскрипцией (кОТ-ПЦР). В этом способе РНК из биологического образца подвергают обратной транскрипции для получения сегментов кДНК, которые затем амплифицируют с помощью геноспецифичной количественной ПЦР. Скорость накопления специфичных ПЦР-продуктов возможно коррелирует с содержанием соответствующих видов РНК в исходном образце и, таким образом, обеспечивает индикацию уровней экспрессии генов.

В одном воплощении кПЦР-анализ представляет собой TaqManTM анализ.

Вкратце, в ПЦР обычно используют 5'-экзонуклеазную активность Тақ или Tth полимеразы, чтобы гидролизовать меченный флуоресцентной меткой гибридизационный зонд, связанный с целевым ампликоном, но возможно используют любой фермент с эквивалентной 5'-экзонуклеазной активностью. Два олигонуклеотидных праймера используют для получения ампликона, характерного для ПЦР-реакции. Третий олигонуклеотид, или зонд, разработан таким образом, что он гибридизуется с последовательностью нуклеотидов, расположенной между двумя указанными ПЦР-праймерами. Этот зонд не может наращиваться ферментом Тақ ДНК-полимеразой, и он помечен по 5'-концу репортерным флуоресцентным красителем и по 3'-концу помечен тушителем флуоресценции. Любое индуцированное лазером излучение репортерного красителя гасится тушителем флуоресценции, когда два красителя расположены близко друг к другу, что имеет место на зонде. Во время реакции амплификации фермент Тақ ДНК-полимераза расщепляет зонд зависимым от матрицы образом. Полученные фрагменты зонда разъединяются в растворе, и сигнал от высвобожденного репортерного красителя освобождается от гасящего действия второго хромофора. Одна молекула репортерного красителя освобождается от каждой вновь синтезированной молекулы, и детектирование негашенного репортерного красителя создает основу для количественной интерпретации результатов.

кОТ-ПЦР возможно осуществляли, используя доступное для приобретения оборудование, такое как, например, ABI PRISM 7900TM Sequence Detection SystemTM (Perkin-Elmer-Applied Biosystems, Foster City, CA) или LightCyclerTM (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Германия). В одном воплощении 5'-экзонуклеазный процесс запускают на приборе для количественной ПЦР в реальном времени, таком как ABI PRISM 7900TM Sequence Detection SystemTM или одной из аналогичных систем в этом семействе измерительных приборов. Указанная система состоит из термоциклира, лазера, камеры на приборах с зарядовой связью (ПЗС-камеры) и компьютера. Система амплифицирует образцы в 96-луночном или 384-луночном форматах в термоциклире. Во время амплификации индуцированный лазером флуоресцентный сигнал собирают в реальном времени посредством волоконно-оптических кабелей для всех лунок, в которых идет реакция, и детектируют на ПЗС. Система включает программное обеспечение для запуска измерительного прибора и для анализа результатов.

Результаты экзонуклеазного анализа изначально выражены в виде С_T-значения, т.е. цикла ПЦР, при котором флуоресцентный сигнал впервые зарегистрирован как статистически значимый.

Чтобы минимизировать ошибки и эффекты вариаций от образца к образцу, и изменчивость процесса, измерения уровня мРНК, как правило, нормализуют к уровню экспрессии гена внутреннего контроля экспрессии. Способы нормализации кПЦР-анализов включают описанные, например, на веб-сайте pgnormalisation.gene-quantification.info. Идеальным геном внутреннего контроля экспрессии является такой ген, который экспрессируется на относительно постоянном уровне среди различных пациентов или субъ-

ектов и на который не влияет экспериментальная обработка.

В некоторых воплощениях ген внутреннего контроля экспрессии представляет собой РНК-полимеразу II (номер доступа в GenBank X74870).

В других воплощениях ген внутреннего контроля экспрессии представляет собой HDAC3 (NM_003883).

В дополнительных воплощениях ген внутреннего контроля экспрессии представляет собой ZNF217 (NM_006526).

В некоторых воплощениях уровни экспрессии мРНК HDACiR-BG для каждого образца нормализуют к суммарному количеству РНК в каждом образце. Количество РНК в образце возможно определяли, например, с помощью УФ-спектрофотометрии или путем применения РНК-детектирующего реагента, например RiboGreen® от Invitrogen (Carlsbad, CA).

Когда определяемый профиль экспрессии HDACiR-BG представляет собой профиль экспрессии белка, возможно используют любой удобный протокол определения количества белка, согласно которому определяют уровни одного или более белков в анализируемом образце. Типичные способы включают, но не ограничиваются этим, протеомные чипы, масс-спектрометрию или стандартные иммуноанализы (например, радиоиммунный анализ (RIA) или твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA)). См., например, способы описанные в R. Scopes, Protein Purification, Springer-Verlag, N.Y. (1982); Sandana (1997) Bioseparation of Proteins, Academic Press, Inc.; Bollag et al (1996) Protein Methods. 2nd Edition, Wiley-Liss, NY; Walker (1996) The Protein Protocols Handbook, Humana Press, NJ, Harris and Angal (1990) Protein Purification: Principles and Practice, 3rd Edition Springer Verlag, NY; Janson and Ryden (1998) Protein Purification: Principles, High Resolution Methods and Applications, Second Edition Wiley-VCH, NY; и Satinder Ahuja ed., Handbook of Bioseparations, Academic Press (2000); Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 353-355 (1988).

Протеомные способы определения профиля экспрессии включают различные способы многомерного электрофореза (например, 2-Д гель-электрофореза), способы, основанные на масс-спектрометрии, например, SELDI, MALDI, электрораспылении и т.д.), или способы поверхностного плазмонного резонанса. Например, в MALDI, образец, как правило, смешивают с подходящей матрицей, помещают на поверхность зонда и исследуют с помощью десорбции/ионизации лазера. См., например, патенты США №№ 5045694, 5202561 и 6111251. Аналогично, для SELDI, первую аликвоту приводят в контакт с адсорбентом, связанным с твердофазной подложкой (например, связанным с субстратом). Субстрат обычно представляет собой зонд (например, биочип), который возможно располагается в способствующем анализу отношении с газообразной фазой ионного спектрометра. SELDI используют для диагностической протеомики. См., например, Issaq et al. (2003), Anal. Chem. 75: 149A-155A.

В одном воплощении любой из только что описанных способов детектирования белка используют для определения уровня экспрессии одного или более HDACiR-BG белков, которые, как известно, являются секрецируемыми белками, например DEFA6, TM4SF4, TM4SF3, TGFA, FGFBP1, EPHA2, TNFRSF2, IL18, CCL15 или TMPRSS2.

Эталонные образцы уровня экспрессии.

В некоторых воплощениях профили экспрессии HDACiR-BG в представляющем интерес биологическом образце (например, биопсии рака толстой кишки) сравнивают с профилями экспрессии HDACiR-BG в эталонном образце уровня экспрессии. Эталонный образец уровня экспрессии представляет собой биологический образец, полученный от одного или более раковых пациентов, для которых определили, что они страдают от определенного рака или опухоли, для которых была определена чувствительность или устойчивость к лечению соединением HDACi (например, PCI-24781). Другими словами, эталонный образец уровня экспрессии служит стандартом, с которым сравнивают значения уровней экспрессии для каждого HDACiR-BG в тестируемом образце. Отклонение уровней экспрессии HDACiR-BG от значений уровней экспрессии в эталонном образце указывает на то, является ли рак пациента, от которого был получен биологический образец, чувствительным или устойчивым к лечению соединением HDACi. В некоторых воплощениях пороговые значения уровней экспрессии HDACiR-BG возможно устанавливают на основании одного или более статистических критериев для отклонения от значений уровней экспрессии HDACiR-BG в эталонном образце уровня экспрессии, например два или более стандартных отклонения от значения для уровня экспрессии HDACiR-BG в эталонном образце.

В некоторых воплощениях эталонный образец уровня экспрессии представляет собой "отрицательный" эталонный образец, т.е. образец, полученный от пациента, имеющего рак или опухоль, для которых определили, что они чувствительны к соединению HDACi. Таким образом, если уровни экспрессии множества HDACiR-BG (например, по меньшей мере 4, 5, 6, 8, 10, 12 или 16) значительно больше, чем пороговые значения уровней экспрессии на основании отрицательного эталонного образца, рак пациента определяют как устойчивый к соединению HDACi.

В некоторых воплощениях эталонный образец уровня экспрессии представляет собой "положительный" эталонный образец, т.е. образец, полученный от пациента, имеющего рак или опухоль, для которых определили, что они устойчивы к соединению HDACi. Таким образом, если уровни экспрессии множества HDACiR-BG (например, по меньшей мере 4, 5, 6, 8, 10, 12 или 16) значительно ниже, чем пороговые

значения уровней экспрессии на основании отрицательного эталонного образца, рак пациента определяют как чувствительный к соединению HDACi.

В некоторых воплощениях профили экспрессии HDACiR-BG сравнивают с таковыми как для положительного, так и для отрицательного эталонных образцов.

В некоторых воплощениях измерения уровней экспрессии HDACiR-BG осуществляли параллельно для представляющего интерес биологического образца и эталона (положительного или отрицательного) уровня экспрессии. Например, когда использовали способ гибридизации на чипе, уровни мРНК HDACiR-BG в представляющем интерес биологическом образце и в эталонном образце уровня экспрессии возможно измеряли одновременно путем мечения популяций нуклеиновых кислот (например, мРНК, кДНК, аРНК популяций) по отдельности детектируемыми различными способами флуорофорами, и затем гибридизации флуоресцентно меченых нуклеиновых кислот на одном и том же чипе.

В некоторых воплощениях эталонный образец уровня экспрессии представляет собой популяцию нуклеиновых кислот (например, мРНК, аРНК, кДНК или аРНК), полученную из биоптата рака, в котором представлены последовательности по меньшей мере четырех HDACiR-BG и для которого была определена чувствительность к соединению HDACi. В некоторых воплощениях популяция нуклеиновых кислот получена из опухолевых клеток пациента, культивированных в культуре. В других воплощениях популяцию получают непосредственно из биопсии без стадии культивирования клеток.

В некоторых воплощениях популяцию нуклеиновых кислот, служащую эталонным образцом уровня экспрессии, получают следующим образом.

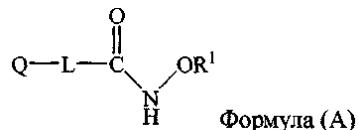
Биопсию рака получают от пациента, как описано выше, и впоследствии жизнеспособные опухолевые клетки выделяют и выращивают в культуре, как описано, например, у Kern и др. (1990), J. Natl. Cancer Inst., 82:582-588. Чтобы определить, являются ли раковые клетки чувствительными к соединению HDACi, их затем выращивают в присутствии соединения HDACi в диапазоне концентраций, например, 0-10 мкМ и пролиферацию клеток измеряют различными способами, например по включению тимицина, меченого тритием. Ингибиование пролиферации опухолевых клеток соединением HDACi измеряли по сравнению с пролиферацией опухолевых клеток в отсутствие указанного соединения (т.е. без ингибирования). Определение рака как чувствительного или устойчивого возможно определяли на основании ряда критериев пролиферации клеток. Например, если IC₅₀ для соединения HDACi в тестируемых раковых клетках значительно ниже (например, на 2 стандартных отклонения), чем наблюдаемая для клеток, про которые известно, что они чувствительны к указанному соединению, рак характеризуют как устойчивый. Таким образом, клетки, полученные из устойчивого рака (например, непосредственно или после пассажа в культуре), возможно использовали для получения популяции нуклеиновых кислот, служащих эталонным образцом (положительным) уровней экспрессии, используемым для установления пороговых значений уровней экспрессии HDACiR-BG, как описано выше. Наоборот, опухолевые клетки, для которых было обнаружено, что они чувствительны к соединению HDACi, использовали для получения популяции нуклеиновых кислот, служащих эталонным образцом (отрицательным) уровней экспрессии.

Способы получения РНК из биологических образцов (например, тканей или клеток), включая амплификацию линейной аРНК из одной клетки, включают, например, Luzzi et al. (2005), Methods Mol Biol, 293:187-207. Дополнительно, разнообразные наборы для высококачественной очистки РНК имеются в продаже, например от Qiagen (Valencia, CA), Invitrogen (Carlsbad, CA), Clontech (Palo Alto, CA) и Stratagene (La Jolla, CA).

В некоторых воплощениях эталонный образец уровня экспрессии представляет собой образец РНК, выделенный из одной или более клеток рака толстой кишки, устойчивых к соединению HDACi. В одном воплощении указанные клетки получали из биопсии рака толстой кишки R5247682266, R9866135153, R1078103114 или R4712781606, описанной в данной заявке.

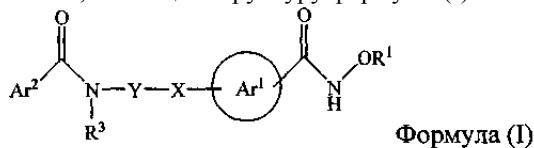
Соединения-ингибиторы HDACi.

В другом воплощении соединения-ингибиторы HDACi опухоли, к которым рак устойчив или чувствителен, включают, но не ограничиваются этим, карбоксилаты, жирные кислоты с короткой цепью, гидроксамовые кислоты, электрофильные кетоны, эпоксиды, циклические пептиды и бензамиды. В дополнительном воплощении соединения-ингибиторы HDACi опухоли, к которым рак устойчив или чувствителен, включают, но не ограничиваются этим, гидроксамовые кислоты, имеющие структуры формулы (A)



сольват.

Соединения-ингибиторы HDAC_i опухоли, к которым рак устойчив или чувствителен, включают, но не ограничиваются этим, соединения, имеющие структуру формулы (I)



где R¹ представляет собой водород или алкил;

X представляет собой -O-, -NR²- или -S(O)_n, где n означает 0-2, и R² представляет собой водород или алкил;

Y представляет собой алкилен, возможно замещенный циклоалкилом, возможно замещенный фенил, алкилтио, алкилсульфинил, алкилсульфонил, возможно замещенный фенилалкилтио, возможно замещенный фенилалкилсульфонил, гидрокси или возможно замещенный фенокси;

Ar¹ представляет собой фенилен или гетероарилен, где указанный Ar¹ возможно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из алкила, галогена, гидрокси, алcoxиси, галогеналкокси или галогеналкила;

R³ представляет собой водород, алкил, гидроксиалкил или возможно замещенный фенил и

Ar² представляет собой арил, аралкил, аралкенил, гетероарил, гетероаралкил, гетероаралкенил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкилалкил;

и отдельные стереоизомеры, отдельные геометрические изомеры или их смеси; или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом воплощении соединения-ингибиторы HDAC_i опухоли, к которым рак устойчив или чувствителен, включают, но не ограничиваются этим, PCI-24781.

В некоторых воплощениях пациенту прописывают или вводят ингибитор HDAC на основании классификации рака пациента как чувствительного или устойчивого к ингибитору HDAC согласно способам, описанным в данной заявке.

В некоторых воплощениях способы, описанные в данной заявке, используют для оптимизации селекции противоракового агента для применения в комбинации с соединением HDAC_i. В некоторых воплощениях оптимизированную селекцию второго противоракового агента осуществляли сначала путем сравнения набора известных биомаркерных генов устойчивости к соединению HDAC_i с набором биомаркерных генов, идентифицированных для других противораковых агентов. Второй противораковый агент затем выбирали для применения в комбинации с соединением HDAC_i на основании минимального перекрывания соответствующих наборов биомаркерных генов устойчивости.

Примеры противораковых агентов, которые возможно используют в комбинации с соединением HDAC_i, включают, но не ограничиваются этим, любые из следующих: госсифол (gossypol), генасенс, полифенол E, хлорфузин (Chlorofusin), полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA), бриостатин, связанный с фактором некроза опухолей апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL), 5-аза-2'-дезоксицитидин, полностью транс-ретиноевая кислота, доксорубицин, винクリстин, этопозид, гемцитабин, иматиниб (Gleevec®), гелданамицин, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17-AAG), флавопиридол, LY294002, бортезомиб, трастузумаб, BAY 11-7082, PKC412 или PD184352, Taxol™, также называемый "паклитаксел", который представляет собой противораковое лекарственное средство, которое действует путем усиления и стабилизации образования микротрубочек, и аналоги Taxol™, такие как Taxotere™. Также было показано, что соединения, которые имеют основный таксановый скелет в качестве общего элемента структуры, имеют способность блокировать клетки в фазах G2-M благодаря стабилизованным микротрубочкам и возможно являются полезными для лечения рака в комбинации с соединениями, описанными в данной заявке.

Дополнительные примеры противораковых агентов для применения в комбинации с соединением HDAC_i включают ингибиторы передачи сигналов митоген-активируемой протеинкиназой, например U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY43-9006, вортаманин (wortmannin) или LY294002.

Другие противораковые агенты, которые возможно используют в комбинации с соединением HDAC_i, включают адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, ацивицин; акларубицин; акодазола гидрохлорид; акронин; адозелезин; алдеслейкин; алтретамин; амбомицин; аметантрона ацетат; аминоглутетимид; амсаクリн; анастрозол; антрамицин; аспарагиназа; асперлин; азаситидин; азетепа; азотамицин; батимастат; бензодепа; бикалутамид; бисантрена гидрохлорид; биснафида димезилат; бизелезин; блеомицина сульфат; брехинар натрия; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калюстерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубицина гидрохлорид; карзелезин; цедефингол; хлорамбуцил; циролемицин; кладрибин; криснатола мезилат; циклофосфамид; цитарabin; дакарбазин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазихон; доксорубицин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолона про-

пионат; дуазомицин; эдатрексат; эфлорнитина гидрохлорид; элсамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид; эрубулозол; эзорубицина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустина фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозида фосфат; этоприн; фадрозола гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; флоксуродин; флударабина фосфат; фторурацил; фторцитабин; фосхидон; фостриецин натрия; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гидроксимочевина; идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; илмофозин; интерлейкин II (включая рекомбинантный интерлейкин II, или рекIL-2), интерферон α -2a; интерферон α -2b; интерферон α -n1; интерферон α -n3; интерферон β -1a; интерферон γ -1b; ипроплатин; иринотекана гидрохлорид; ланреотида ацетат; летрозол; лейпролида ацетат; лиарозола гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лозоксандрона гидрохлорид; мазопрокол; майтансин; мехлоретамина гидрохлорид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредепа; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомалицин; митомицин; митоспер; митотан; митоксандрона гидрохлорид; микофеноловая кислота; нокадазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; пэгаспаргаза; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипроброман; пипосульфан; пироксандрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфимер натрия; порфиromицин; преднимустин; прокарбазина гидрохлорид; пуромицин; пуромицина гидрохлорид; пиразофурин; рибоприн; роглетимид; сафингол; сафингола гидрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрия; спарсомицин; спирогермания гидрохлорид; спиромустилин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; талисомицин; текогалан натрия; тегафур; телоксандрона гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофурин; тирапазамин; торемифена цитрат; трестолона ацетат; трицирибина фосфат; триметрексат; триметрексата глюкуронат; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; иприт урацила; уредепа; вапреотид; вертепорфин; винбластина сульфат; винкристина сульфат; виндезин; виндезина сульфат; винепидина сульфат; винглинцината сульфат; винлейрозина сульфат; винорелбина тартрат; винросидина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; зорубицина гидрохлорид.

Другие противораковые агенты, которые возможно используют в комбинации с соединением HDACi, включают 20-эпи-1,25-дигидроксивитамин D3; 5-этенилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфульвен (acylfulvene); адесипенол (adescyepenol); адозелезин; алдеслайкин; антагонисты ALL-TK; алтретамин; амбамустин (ambamustine); амидокс; амифостин; аминолевулиновая кислота; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антинейральный морфогенетический белок-1; антиандроген, карцинома предстательной железы; антиэстроген; антинеопластон; антисмыловые олигонуклеотиды; афидиколина глицинат; гены-модуляторы апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновая кислота; ара-CDP-DL-PTBA; аргининdezаминаза; асулякрин (asulacrine); атаместан; атрумустин; аксинастатин (axinastatin) 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин (benzoylstaurosporine); производные β -лактама; β -алетин; бетакламицин (betaclamycin) B; бетулиновая кислота; ингибитор bFGF; бикалутамид; бисантрен; бисазиридинилспермин (bisaziridinylspermamine); биснафид; бистратен (bistratene) A; бизелезин; брефлат (breflate); бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксимин; кальципотриол; кальфостин C; производные камптотекина; канарипокс IL-2; капецитабин; карбоксамид-аминотриазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; полученный из хряща ингибитор; карзелезин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин B; цетрореликс; хлорин; хлорхиноксалина сульфонамид; цикапрост; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотrimазол; коллисмицин (collismycin) A; коллисмицин B; комбретастатин A4; аналог комбретастатина; конагенин (conagenin); крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина A; курацин A; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемицин (cypemycin); цитарарабина окфосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин (dehydroididemnin) B; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексеразоксан; дексверапамил; диазихон; дидемнин B; дидокс; дизтилнорспермин; дигидро-5-азасидидин; 9-диоксамицин; дифенилспиромустин; докозанол; долазетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустилин; эделфозин; эдреколомаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпристерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозида фосфат; экземестан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; фтордаунорубицина гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; гадолиния тексафирина; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсультфам (hepsulfam); херегулин; гексаметиленбисацетамид; гиперицин; ибандроновая кислота; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазо-акридоны; имихимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; йододоксрубицин; 4-ипомеанол; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол (isobengazole); изогомохаликондрин B; итасетрон; джасп-лакинолид; кахалалид F; ламелларина-N триацетат; ланреотид; лейнамицин (leinamycin); ленограстим; лентинана сульфат; лептолстин (leptolstatin); летрозол; фактор ингибирования лейкоза; лейкоцитарный интерферон- α ; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; аналог линейного

полиамина; пептид липофильного дисахарида; липофильные соединения платины; лиссоклиномид (lisso-clinamide) 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксанtron; ловастатин; локсорибин; луртотекан; лютеция тексафирин; лизофиллин; литические пептиды; майтанзин; манностатин А; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин (meterelin); метиониназа; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; мириомстим; некомплементарная двухцепочечная РНК; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксин; фактор роста фибробластов - сапорин; митоксанtron; мофаротен; молграмстим; моноклональное антитело к хорионическому гонадотропину человека; монофосфориллипид A+sk клеточной стенки микобактерий; мопидамол; ингибитор гена множественной лекарственной устойчивости; терапия, основанная на применении общего супрессора опухолей-1; противораковый агент на основе иприта; микапероксид (micasperoxide) В; экстракт клеточной стенки микобактерий; мириапорон (myriaporange); N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафарелин; нагрестип (nagrestip); налоксон+пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновая кислота; нейтральная эндопептидаза; нилутамид; нисамицин (nisamycin); нитроксидные модуляторы; нитроксидный антиоксидант; нитруллин; 06-бензилгуанин; октреотид; окиценон (okicenone); олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; орачин; пероральный индуктор цитокинов; ормаплатин; озатерон; оксалиплатин; оксауномицин (oxaunomycin); палаумин; пальмитоилпризоксин (palmitoylrhizoxin); памидроновая кислота; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пэгаспаргаза; пелдезин; пентозан полисульфат-натрий; пентостатин; пентрозол (pentrozole); перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин (phenazinomycin); фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пи-локарпина гидрохлорид; пирапуцин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; комплекс платины; соединения платины; комплекс платина-триамин; порфимер натрия; порфиромицин; преднизон; пропил-бис-акрилон; простагландин J2; ингибиторы протеасом; иммуномодулятор на основе белка А; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С, микроалгал; ингибиторы протеинкиназы; ингибиторы фосфорилазы пуриновых нуклеозидов; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридоксилированного гемоглобина-полиоксиэтилена; антагонисты raf; ралитрексид; рамосетрон; ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы ras; ингибиторы ras; ингибитор ras-GAP; деметилированный ретеллиптин; рения Re 186 этидронат; ризоксин; рибозими; RII ретинамид; роглетимид; рохитукин; ромуртид; рохинимекс; рубигинон (rubiginone) В1; рубоксил; сафингол; саинтопин (saintopin); SarCNU; саркофитол А; саргамостим; миметики Sdi 1; семустин; ингибитор 1, полученный из стареющей клетки; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы передачи сигнала; модуляторы передачи сигнала; одноцепочный антигенсвязывающий белок; сизофиран; собузоксан; натрия борокаптат; натрия фенилацетат; сольверол (solverol); соматомедин-связывающий белок; сонермин; спарфозовая кислота; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид (stipiamide); ингибиторы стромелизина; сульфинозин; антагонист суперактивного вазоактивного пептида кишечника; сурадиста (suradista); сурамин; свайнсонин; синтетические гликозаминогликаны; таллимустин; тамоксифена метиодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талиblastин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметик тромбопоэтина; тимальфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотринан; тиреостимулирующий гормон; этилэтиопурпурин олова; тирапазамин; титаноцена дихлорид; топсентин (topsentin); торемифен; фактор totipotentных стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилуридин; трицирибин; триметрексат; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; полученный из мочеполового синуса ростовой ингибиторный фактор; антагонисты рецептора урокиназы; вапреотид; вариолин В; векторная система, эритроцитарная генная терапия; веларезол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин (vinxaltinge); витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб и зиностатин стималамер.

Еще другие противораковые агенты, которые возможно используют в комбинации с соединением HDACi, включают алкилирующие агенты, антиметаболиты, природные вещества или гормоны, например азотистые иприты (например, мехлоретамин, циклофосфамид, хлорамбуцил и т.д.), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин и т.д.) или триазены (декарбазин и т.д.). Примеры антиметаболитов включают, но не ограничиваются этим, аналог фолиевой кислоты (например, метотрексат) или аналоги пиримидина (например, цитарabin), аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин).

Примеры природных веществ, полезных в комбинации с соединением HDACi, включают, но не ограничиваются этим, алкалоиды барвинка (например, винбластин, винкристин), эпидофильтотоксины (например, этопозид), антибиотики (например, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин), ферменты (например, L-аспарагиназа) или модификаторы биологического отклика (например, интерферон- α).

Примеры алкилирующих агентов, которые возможно используют в комбинации с соединением HDACi, включают, но не ограничиваются этим, азотистые иприты (например, мехлоретамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и т.д.), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин,

семустин, стрептозоцин и т.д.) или триазены (декарбазин и т.д.). Примеры антиметаболитов включают, но не ограничиваются этим, аналог фолиевой кислоты (например, метотрексат) или аналоги пиримидина (например, фторурацил, флоксоуридин, цитарабин), аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин).

Примеры гормонов и антагонистов, полезных в комбинации с соединением HDACi, включают, но не ограничиваются этим, адренокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат), эстрогены (например, диэтилстильбестрол, этинилэстрадиол), антиэстроген (например, тамоксифен), андрогены (например, тестостерона пропионат, флуоксиместерон), антиандроген (например, флутамид), аналог гонадотропин-рилизинг гормона (например, лейпролид). Другие агенты, которые возможно используют в способах и композициях, описанных в данной заявке, для лечения или предотвращения рака, включают координационные комплексы платины (например, цисплатин, карбоплатин), антрацендион (например, митоксанtron), замещенную мочевину (например, гидроксимочевина), производное метилгидразина (например, прокарбазин), адренокортикальный супрессор (например, митотан, аминоглутетимид).

Примеры противораковых агентов, которые действуют путем блокирования клеток в фазах G2-M вследствие стабилизации микротрубочек и которые возможно используют в комбинации с соединением HDACi, включают, без ограничения, лекарственные средства после выпуска на рынок и лекарственные средства, находящиеся в разработке: Эрбулозол (также известный как R-55104), доластатин 10 (также известный как DLS-10 и NSC-376128), мивобулина изетионат (также известный как CI-980), винкристин, NSC-639829, дискордермолид (также известный как NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, также известный как E-7010), альторирины (Altorthyrins) (такие как альториритин A и альториритин C), спонгистатины (такие как спонгистатин 1, спонгистатин 2, спонгистатин 3, спонгистатин 4, спонгистатин 5, спонгистатин 6, спонгистатин 7, спонгистатин 8 и спонгистатин 9), цемадотина гидрохлорид (также известный как LU-103793 и NSC-D-669356), эпотилоны (такие как эпотилон A, эпотилон B, эпотилон C (также известный как дезоксиэпотилон A или dEpoA), эпотилон D (также называют KOS-862, dEpoB и дезоксиэпотилон B), эпотилон E, эпотилон F, эпотилона B N-оксид, эпотилона A N-оксид, 16-азаэпотилон B, 21-аминоэпотилон B (также известный как BMS-310705), 21-гидроксиэпотилон D (также известный как дезоксиэпотилон F и dEpoF), 26-фторэптилон), ауристатин PE (также известный как NSC-654663), соблидотин (также известный как TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, также известный как LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, также известный как LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Винкристина сульфат, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, также известный как WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Венгерская академия наук), BSF-223651 (BASF, также известный как ILX-651 и LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), криптофиицин 52 (также известный как LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, также известный как AVE-8063A и CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, также известный как AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl и RPR-258062A), витилевуамид, тубулизин А, канадензол, центауредин (также известный как NSC-106969), T-138067 (Tularik, также известный как T-67, TL-138067 и TI-138067), COBRA-1 (Институт Parker Hughes, также известный как DDE-261 и WHI-261), H10 (Университет штата Канзас), H16 (Университет штата Канзас), Oncocidin A1 (также известный как BTO-956 и DIME), DDE-313 (Институт Parker Hughes), фиджинолид B, лаулималид, SPA-2 (Институт Parker Hughes), SPA-1 (Институт Parker Hughes, также известный как SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Школа Медицины Горы Синай, также известный как MF-569), наркозин (также известный как NSC-5366), наскапин, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), гемиастерлин, 3-BAABU (Cytoskeleton/Школа Медицины Горы Синай, также известный как MF-191), TMPN (Университет штата Аризона), ванадоцена ацетилацетонат, T-138026 (Tularik), монзатрол, инаноцин (также известный как NSC-698666), 3-1AAEB (Cytoskeleton/Школа Медицины Горы Синай), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, также известный как T-900607), RPR- 115781 (Aventis), элеутеробины (такие как дезметилэлеутеробин, дезацетилэлеутеробин, изоэлеутеробин A и Z-элеутеробин), карибеозид (Caribaeoside), карибеолин (Caribaeolin), галихондрин B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), диазонамид A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), таккалонолид A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), диозостатин, (-)-фенилагистин (также известный как NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), миосеверин B, D-43411 (Zentaris, также известный как D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (также известный как SPA-110, соль трифторуксусной кислоты) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), ресверастатин фосфат натрия, BPR-OY-007 (Национальный институт медицинских исследований) и SSR-250411 (Sanofi).

Области применения HDACiR-BG.

Способы и композиции, описанные в данной заявке, возможно используют для повышения вероятности терапевтически эффективного лечения рака у пациента соединением HDACi путем обеспечения индикации (например, с помощью устного или письменного сообщения на любом аналоговом или цифровом носителе) о том, какие гены являются HDACiR-BG, а также эталонных значений уровней экспрессии HDACiR-BG (например, пороговых значений уровней экспрессии), выше которых предполагается устойчивость к соединению HDACi (т.е. больше, чем случайная вероятность), или ниже которых предпо-

лагается чувствительность к соединению HDACi.

В некоторых воплощениях указанный критерий включает документ с интерпретацией уровней экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов, выбранных из табл. 1, относительно вероятности того, что рак пациента устойчив или чувствителен к лечению соединением HDACi.

В некоторых воплощениях указанный документ включает интерпретацию уровней экспрессии по меньшей мере одного HDACiR-BG, выбранного из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, NERP, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPEP1.

В некоторых воплощениях индикация предложена в одной или более базах данных, содержащих информацию, касающуюся одного или более HDACiR-BG, включая одно или более пороговых значений уровней экспрессии, которые позволяют интерпретировать эффект уровней экспрессии HDACiR-BG на устойчивость или чувствительность рака к соединению HDACi, согласно любому из способов, описанных в данной заявке. Такие пороговые значения уровней экспрессии включают такие, которые установлены на основании, например, отклонения уровней экспрессии HDACiR-BG в тестируемом образце от соответствующих уровней экспрессии HDACiR-BG в эталонном образце (положительном или отрицательном) уровней экспрессии, как описано в данной заявке. В качестве альтернативы или дополнения пороговые значения уровней экспрессии возможно установлены на основании отклонения отношений экспрессии HDACiR-BG к экспрессии одного или более генов внутреннего контроля экспрессии (например, РНК полимеразы II, HDAC3 или ZNF217). Например, как описано в данной заявке, среднее отношение экспрессии (на основании интенсивности флуоресценции TaqMan) HDACiR-BG DEFA6 к экспрессии гена внутреннего контроля экспрессии ZNF217 составляет 5,83 в HDACi-устойчивых клетках рака толстой кишки и 0,24 в HDACi-чувствительных клетках рака толстой кишки.

В некоторых воплощениях указанные базы данных включают профили уровней экспрессии HDACiR-BG или пороговые значения, связанные с устойчивостью одного или более типов рака к одному или более соединениям HDACi.

Другая информация, которая возможно включена в базы данных или другие типы индикации, включает, но не ограничивается этим, информацию о последовательности HDACiR-BG, распределения плотности вероятностей уровней экспрессии HDACiR-BG в определенной раковой популяции, описательную информацию, касающуюся клинического статуса биологического образца, который анализировали на профили экспрессии HDACiR-BG, или клинического статуса пациента, от которого указанный образец был получен. База данных возможно разработана таким образом, что она включает различные части, например базу данных с перечнем HDACiR-BG, и информативную базу данных профилей экспрессии HDACiR-BG, например базу данных, в которой с каждой записью профиля экспрессии HDACiR-BG связана вероятность того, что указанный профиль экспрессии связан с устойчивостью к соединению HDACi. Способы комплектации и проектирования баз данных широко доступны, например, см. патент США № 5953727.

Базы данных, описанные в данной заявке, возможно связаны с наружной или внешней базой данных. В некоторых воплощениях база данных возможно обменивается информацией с внешними источниками данных, такими как база данных Программы по разработке терапевтических агентов Национального института рака или Национального центра биотехнологической информации, через Интернет.

Любое подходящее стандартизованное компьютерное оборудование используют для осуществления способов интерпретации одного или более профилей экспрессии HDACiR-BG с помощью способов, описанных в данной заявке. В некоторых воплощениях стандартизованное компьютерное оборудование получает прямой ввод из базы данных, например, из одной из баз данных, описанных в данной заявке. Например, большое количество компьютерных терминалов доступно от ряда производителей, как, например, доступные от Silicon Graphics. Среда клиент-сервер, серверы и сети баз данных также широко доступны и являются подходящими платформами для баз данных, описанных в данной заявке.

Базы данных, описанные в данной заявке, возможно используют для предоставления информации, устанавливающей набор профилей экспрессии HDACiR-BG у индивидуума, и такое представление возможно используют для прогнозирования или диагностирования вероятности эффективного терапевтического лечения рака индивидуума конкретным соединением HDACi на основании статистического сравнения профиля экспрессии у индивидуума с пороговыми уровнями экспрессии HDACiR-BG, как описано в данной заявке. Соответственно, можно предпочесть разделение раковых пациентов на подгруппы по любому пороговому значению измеренной экспрессии HDACiR-BG, в которых все пациенты со значениями экспрессии выше порогового имеют повышенный риск, и все пациенты со значениями экспрессии ниже порогового имеют пониженный риск устойчивости рака, устойчивого к соединению HDACi, или наоборот, в зависимости от того, является ли пороговый уровень экспрессии основанным на уровне экспрессии при раке, для которого определили, что он устойчив к лечению соединением HDACi (т.е. положительный эталонный образец) или чувствителен к лечению соединением HDACi (т.е. отрицательный эталонный образец). В качестве альтернативы профили экспрессии HDACiR-BG упорядочены по диапазону вероятности, при этом чем больше уровень экспрессии HDACiR-BG отрицательно отклоняется от (т.е. меньше) положительного эталонного значения уровня экспрессии, тем выше вероятность того, что рак чувствителен к лечению соединением HDACi. Наоборот, чем больше уровень экспрессии HDACiR-

BG положительно отклоняется (т.е. больше) от отрицательного эталонного значения уровня экспрессии, тем выше вероятность того, что рак устойчив к лечению соединением HDACi.

Примеры

Следующие конкретные примеры должны толковаться как всего лишь иллюстративные и не ограничивающие остальную часть настоящего описания каким бы то ни было образом. Без дополнительного уточнения полагают, что специалист в данной области может на основании приведенного в данной заявке описания использовать настоящее изобретение в наиболее полном объеме.

Пример 1. Определение профиля экспрессии мРНК для HDACi-чувствительных относительно устойчивых колоректальных опухолевых клеток *ex vivo*.

Авторы изобретения и другие ранее разработали несколько фармакодинамических маркеров для соединений HDACi (таких как ацетилирование тубулина или гистонов, экспрессия p21 и т.д.). Тем не менее, в настоящее время нет доступного клинически прогностического биомаркера для ответа на эти агенты. В настоящей работе авторы изобретения разработали стратегию определения таких биомаркеров для соединения HDACi PCI-24781 в первичных колоректальных опухолях человека.

В указанном способе используют анализы чувствительности к химиотерапевтическим средствам на мягком агаре, в которых первичные опухоли человека подвергали воздействию PCI-24781 в культуре. Для оценки процента устойчивости к PCI-24781 затем использовали либо анализ с меченным тритием тимидином, либо анализ с красителем alamar blue. Например, в анализе с меченым тритием тимидином чувствительные опухолевые клетки, на которые воздействовало лекарственное средство, делились реже и поэтому включали меньшее количество тимидина, тогда как устойчивые опухолевые клетки продолжали расти и делиться, и поэтому в их ДНК встраивалось больше тимидина. Исторически было показано, что при оптимизированных условиях этого анализа пациент, чью опухоль классифицировали как устойчивую к данному лекарственному средству, имел <1% вероятности ответа на это лекарственное средство в клинике (в опубликованных корреляциях с исходом болезни эти анализы прогнозировали устойчивость с точностью, составляющей 99% при солидных раках и 92% при раках крови). Например, в недавней публикации была обнаружена корреляция *in vitro* чувствительности или устойчивости к флуударабину в DiSC анализе пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом (CLL) с клиническим исходом (средняя выживаемость 7,9 месяцев у устойчивых относительно 41,7 месяцев у чувствительных пациентов). Аналогичные результаты также были опубликованы для твердых опухолей, например для чувствительности или устойчивости к Pt при опухолях яичников и к CPX и DOX при опухолях молочной железы.

После определения *ex vivo* чувствительности или устойчивости к PCI-24781 для каждой опухоли затем определяли профиль РНК, выделенной из опухолевых клеток, на микрочипах и идентифицировали набор маркеров с помощью статистического анализа результатов. Этот набор маркеров подтверждался с помощью анализа ОТ-ПЦР (TaqMan™). Такие фармакогеномные биомаркеры, которые использовали для стратификации пациента в клинике, обеспечивают конкурентное преимущество в разработке PCI-24781. Краткое графическое описание указанного способа и его применений в медицинской практике представлено на фиг. 1.

Авторы изобретения исследовали *ex-vivo* ответ первичных колоректальных опухолей от различных пациентов на ингибитор HDAC, PCI-24781 и впоследствии определяли, были ли сильные различия в профилях экспрессии мРНК для чувствительных относительно устойчивых опухолевых клеток перед лечением HDACi.

Образцы первичного колоректального рака (CRC) получали из биопсий пациентов (табл. 2). Жизнеспособные опухолевые клетки высевали и культивировали в мягком агаре, как описано у Kern и др. (1990), J. Natl. Cancer Inst., 82:582-588, и обрабатывали диапазоном концентраций PCI-24781 (0,01-2 мкМ). Меченный тритием тимидин добавляли в культуру после 3 суток воздействия лекарственного средства и измеряли количество радиоактивности, включенной в клетки, еще через 2 суток. Процент ингибирования роста клеток (% GI) рассчитывали путем сравнения обработанных клеток с контрольными клетками и по этим профилям роста классифицировали опухоли как либо чувствительные, либо устойчивые, на основании отклонения от среднего профиля. Как показано на фиг. 2, первичные опухоли проявляли спектр фенотипов ингибирования роста от 100 до 0% по сравнению с контрольными при тестируемых концентрациях PCI-24781 (вплоть до 2 мкМ).

Таблица 2

Номер исследования	Название рака	Возраст	Пол	Место	Клинический диагноз	Гистология	Тип образца
R107810 3114	Карцинома толстой кишки	54	Ж	Правый яичник	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R11056 98572	Карцинома толстой кишки	72	Ж	Часть концевой подвздошной кишки	Карцинома толстой кишки	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R21635 60366	Карцинома толстой кишки	58	Ж	Матка	Рак прямой кишки	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R47127 81606	Карцинома толстой кишки	59	М	Резекция толстой кишки	Карцинома толстой кишки	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R52476 82266	Карцинома толстой кишки	51	Ж	Верхняя доля легкого	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R58910 15174	Карцинома толстой кишки	43	Ж	Толстая кишка	Цекальная карцинома	Не доступно	Биопсия солидной
	кишки						опухоли
R61732 97194	Карцинома толстой кишки	65	М	Сальник	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R71036 44976	Карцинома толстой кишки	52	Ж	Правая труба и яичник	Рак толстой кишки	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R98661 35153	Карцинома толстой кишки	55	Ж	Правая доля печени	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R28810 36089	Карцинома толстой кишки	79	Ж	Толстая кишка	Карцинома толстой кишки	Карцинома, ПЗ	Биопсия солидной опухоли
R54927 24373	Карцинома толстой кишки	55	Ж	Слепая кишка	Карцинома толстой кишки	Карцинома толстой кишки	Биопсия солидной опухоли
R86244 42989	Карцинома толстой кишки	47	Ж	Мозг	Карцинома толстой кишки	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R09483 11023	Карцинома толстой кишки	33	Ж	Узелки нижней доли левого легкого	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R10592 61097	Карцинома толстой кишки	50	М	Печень	Рак толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R21917 29233	Карцинома толстой кишки	62	Ж	Яичник	Рак толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R44981 60614	Карцинома толстой кишки	40	Ж	Левый яичник	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R48917 77011	Карцинома толстой кишки	53	Ж	Правая брючная стена	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R54567 81761	Карцинома толстой кишки	65	Ж	5 и 6 доли печени	Рак толстой кишки, метастазировавший в печень	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R59781 10794	Карцинома толстой кишки	63	Ж	Сигмовидная кишка	Карцинома толстой кишки	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R62891 95776	Карцинома толстой кишки	56	М	Печень	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R63248 05249	Карцинома толстой кишки	55	Ж	Яичник	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R74241 07588	Карцинома толстой кишки	48	М	Биопсия поясницы/ спинного мозга	Карцинома толстой кишки	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R87010 41232	Карцинома толстой кишки	65	М	Сигмовидная кишка	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R94184 88310	Карцинома толстой кишки	55	Ж	Слепая кишка	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли

После определения чувствительности опухоли к PCI-24781 определяли профили экспрессии генов для устойчивых и чувствительных опухолей, которые лечили PCI-24781 (2 мКМ) или не лечили. Суммарную РНК выделяли, используя методики Qiagen (Qiagen, Inc., Valencia, CA), и флуоресцентные зонды получали и гибридизовали с Codelink Human Whole Genome олигонуклеотидными микрочипами, содержащими примерно 55000 уникальных зондов (GE Healthcare Bio-Sciences Corp., Piscataway, NJ) согласно рекомендациям производителя. Микрочипы сканировали в GenePix 4000B сканере (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA). Изображения обрабатывали с помощью программного обеспечения Codelink и экспортруемые результаты анализировали, как указано далее.

Нормированные по среднему результаты с микрочипа импортировали в программное обеспечение Genespring (Agilent) и осуществляли анализ основных компонентов (PCA) и анализ иерархической кластеризации. Авторы изобретения искали достоверные результаты в множестве способов анализа, чтобы обеспечить дополнительную достоверность наших результатов. Для коррекции множественных гипотез, авторы изобретения использовали подход q-значений для частоты ложных открытий (FDR), как описано у Storey и др. (2003), Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 100:9440-9445. В качестве второго аналитического подхода авторы изобретения выбрали подход с использованием Байесовского дисперсионного анализа, описанный у Ishwaran и др. (2003), J. Amer. Stat. Assoc., 98:438-455.

В способе с использованием Байесовского дисперсионного анализа вклад неподходящих генов в модель дисперсионного анализа выборочно сокращают, чтобы уравновесить суммарные ложные обнаружения относительно суммарных ложных необнаружений. На выходе получают показатель Zcut, который выявляет гены, вклад которых в модель дисперсионного анализа больше, чем стандартный z-показатель. См. Ishwaran и др., там же, и веб-сайт на bamarray.com. Для идентификации биомаркеров, прогностических для устойчивости PCI-24781, авторы изобретения использовали только необработанные контрольные образцы, разделенные на пуллы на основании классификации чувствительности или устойчивости в анализе, описанном выше. Этот аналитический подход суммирован на фиг. 3.

Как показано на фиг. 4, анализ основных компонентов позволяет четко отличить профили экспрессии необработанных клеток от профилей экспрессии обработанных клеток. Контроли (стрелка) более похожи друг на друга и хорошо отделимы от обработанных образцов. Основной компонент PCA1 позволяет четко отделить обработанные от контрольных образцов. Примечательно, что профили экспрессии устойчивых клеток (заключены в круги как для обработанных, так и для необработанных образцов) сгруппированы вместе перед и после обработки, тогда как профили чувствительных образцов колебались в широких пределах после обработки PCI-24781. Это позволило предположить, что проще определить пациентов с наиболее устойчивыми опухолями и исключить их из клинического испытания, чем определить пациентов с чувствительными опухолями.

На основании анализа на микрочипе авторы изобретения идентифицировали всего 44 гена (см. табл. 3), уровень экспрессии которых был значительно выше (z-показатель более чем 3,5) в PCI-24781-устойчивых клетках, чем в PCI-24781-чувствительных клетках (результаты не представлены). Примечательно, что экспрессия идентифицированных биомаркерных генов не изменялась при лечении PCI-24781.

Таблица 3
**Анализ на микрочипе: гены, экспрессия которых повышена в PCI-24781-устойчивых
 колоректальных опухолевых клетках**

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	z-показатель	Уст./Чувств. Различие в экспрессии, разы
PTPN3	PTPN3	AK096975	14,19	2,58
Член 3 подсемейства C (CFTR/MRP) АТФ-связывающей кассеты белков-переносчиков специфически регулируемый андрогенами белок	ABCC3	NM_020037	13,24	2,37
фосфатаза фосfatидной кислоты типа 2C	SARG	NM_023938	13,04	4,00
белок-1 пролиферации, дифференцировки и регуляции нейронов	NPDC1	NM_015392	11,88	2,45
белок с тезин-подобным С-концом	CTEN	NM_032865	11,32	3,83
RAB25, член семейства онкогенов RAS	RAB25	NM_020387	10,96	3,51
гепестин	HEPH	NM_138737	10,49	3,38
тиопурин-S-метилтрансфераза	TPMT	NM_000367	9,97	2,56
плакофилин-3	PKP3	NM_007183	9,31	3,13
УДФ-N-ацетил-альфа-D-галактозамин:полипептид N-ацетилгалактозаминилтрансфера за 5 (GalNAc-T5)	GALNT5	NM_014568	9,31	2,54
кальмодулин-подобный белок 4	CALML4	NM_033429	9,14	3,51
УДФ-N-ацетил-альфа-D-галактозамин:полипептид N-ацетилгалактозаминилтрансфера за 12 (GalNAc-T12)	GALNT12	AK024865	8,86	2,51
тиамин-пирофосфокиназа 1	TPK1	NM_022445	8,81	3,55
лефензин, альфа 6, специфичный для клеток Панета	DEFA6	NM_001926	8,58	12,92
эпителиальный белок бета, пропадающий при неоплазии	EPLIN	NM_016357	8,49	2,33
белок 5 семейства хлорных	CLIC5	NM_016929	7,20	3,60
внутриклеточных каналов 5				
PERP, эффектор апоптоза TP53	PERP	NM_022121	6,94	2,60
тироzinкиназа селезенки	SYK	NM_003177	6,90	3,59
член 2 семейства 12 переносчиков растворенных веществ (белки-переносчики натрия/калия/хлора)	SLC12A2	NM_001046	6,75	4,85
гуанилаткиназа 2C (рецептор термостабильного энтеротоксина)	GUCY2C	NM_004963	6,72	3,53
трансмембранный белок 4 суперсемейства 4	TM4SF4	NM_004617	6,54	12,09
трансформирующий фактор роста, альфа	TGFA	NM_003236	6,44	3,11
белок 1, связывающий фактор роста фибробластов	FGFBP1	NM_005130	6,27	5,35
PTK6 протеинтироzinкиназа 6	PTK6	NM_005975	6,24	3,10
эпителиальный V-подобный антител 1	EVA1	NM_005797	5,96	4,55
EPH рецептор A2	EPHA2	NM_004431	5,90	2,18
интегрин, альфа 6	ITGA6	NM_000210	5,53	4,09
член 21 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей	TNFRSF21	NM_014452	5,47	2,16
трансмембранный белок 3 суперсемейства 4	TM4SF3	NM_004616	5,32	3,75
интерлейкин 18 (интерферон-гамма-индукцирующий фактор)	IL18	NM_001562	5,24	5,22
костный морфогенетический белок 4	BMP4	NM_130850	4,82	3,91
сфингомиелинофодиэстераза, кислая сфингомиелиназа-подобная 3B	SMPDL3B	NM_014474	4,62	5,49
трансмембранный протеаза, серин 2	TMPRSS2	NM_005656	4,62	3,51
гуаниндиназа	GDA	NM_004293	4,56	6,52
макрофаг-стимулирующий receptor 1 (с-met родственная тирозинкиназа)	MST1R	NM_002447	4,49	4,52
интегрин, бета 4	ITGB4	NM_000213	4,41	3,98
аннексин A3	ANXA3	NM_005139	4,11	3,34
хемокин (с C-C мотивом) лиганд 15	CCL15	NM_032965	3,87	3,74
дипептидаза 1 (почечная)	DPEP1	NM_004413	3,72	5,53
организатор 1 НАДФН-оксидазы	NOXO1	NM_172167	3,71	8,92
интерферон-альфа-индукцируемый белок 27	IFI27	NM_005532	3,69	3,65
цитохром Р450, полипептид 43 подсемейства A семейства 3	CYP3A43	NM_057095	3,65	3,40
плакофилин 2	PKP2	NM_004572	3,54	3,45

Анализ биологических путей, связанных с этими генами, показал, что среди тех процессов, которые влияли на чувствительность к PCI-24781, были гомологичная рекомбинация, нуклеотид-эксцизионная репарация, клеточный цикл и апоптоз.

Чтобы подтвердить более высокую экспрессию каждого биомаркерного гена устойчивости, идентифицированного с помощью анализа на микрочипе, авторы изобретения анализировали экспрессию каждого биомаркерного гена с помощью способа TaqMan® количественной ОТ-ПЦР, как описано ниже.

TaqMan® Gene Expression Assays для выбранных генов приобрели у Applied Biosystems (Foster City, CA). Одностадийную ОТ-ПЦР осуществляли в трех повторностях на 25 нг суммарной РНК из каждого образца на ABI PRISM® 7900HT Sequence Detection System. Уровни мРНК для каждого гена нормировали на количество РНК в лунке, измеренное параллельно, используя Ribogreen (Invitrogen, Inc., Carlsbad, CA). Авторы изобретения затем рассчитывали отношения уровней экспрессии указанных биомаркерных генов в устойчивых и чувствительных образцах (R/S) и сравнивали их с соответствующими отношениями, полученными из анализа на микрочипе. Сравнительный анализ для 16 из биомаркерных генов, перечисленных в табл. 3, представлен в табл. 4. В качестве дополнительного подтверждения анализа на микрочипе, авторы изобретения осуществляли TaqMan анализы для трех генов, для которых не было выявлено, что экспрессия, которую измерили с помощью гибридизации на микрочипе, коррелирует с устойчивостью к PCI-24781 (см. последние три гена в табл. 3).

Таблица 4
Анализ на микрочипе относительно TaqMan анализа генов, экспрессия которых повышена в PCI-24781-устойчивых относительно-чувствительных колоректальных опухолевых клеток

Название гена	Обозначение гена	Микрочип				TaqMan				Taq/Чип
		Zcut	Уст. среднее	Чувств. среднее	Отношение чип R/S	Чувств. Ct	Уст. среднее	Чувств. среднее	Отношение Taq R/S	
дефензин, альфа 6, специфичный для клеток Панета	DEFA6	8,58	8,57	0,65	12,92	37,20	1,34	0,06	23,94	1,85
интегрин, бета 4	ITGB4	4,41	0,67	0,17	3,98	28,99	86,18	16,59	5,20	1,31
трансмембранный белок 3 суперсемейства 4	TM4SF3	5,32	239,99	65,01	3,75	29,21	108,96	14,30	7,62	2,03
тироzinкиназа селезенки	SYK	6,90	5,16	1,48	3,59	35,45	1,50	0,19	7,90	2,20
фосфатаза фосфатидной кислоты типа 2C	PPAP2C	12,95	5,35	1,14	4,75	36,45	1,26	0,09	13,31	2,80
RAB25, член семейства онкогенов RAS	RAB25	10,96	55,31	15,92	3,51	33,56	16,97	1,40	12,10	3,45
тегестин	HEPH	10,49	8,11	2,46	3,38	32,90	4,34	1,11	3,93	1,16
организатор 1 НАДФ-оксидазы	NOXO1	3,71	0,98	0,11	8,92	35,41	4,60	0,19	23,76	2,66
трансмембранный белок 4 суперсемейства 4	TM4SF4	6,54	2,06	0,18	12,09	40,00	0,22	0,01	27,22	2,25
PTPN3	PTPN3	14,19	5,45	2,16	2,58	30,71	6,60	5,04	1,31	0,51
ЕРН рецептор A2	EPHA2	5,90	29,27	13,49	2,18	31,91	25,80	2,20	11,73	5,37
белок 1, связывающий фактор роста фибробластов	FGFBP1	6,27	27,93	5,30	5,35	37,76	0,84	0,04	22,08	4,13
Член 3 подсемейства C (CFTR/MRP) АТФ-связывающей кассеты белков-переносчиков	ABCC3	13,24	4,14	1,82	2,37	40,00	0,01	0,01	0,96	0,41
тиоупурин-S-метилтрансфераза	TPMT	9,97	26,21	10,11	2,56	40,00	0,01	0,01	0,96	0,38
интерлейкин 18 (интерферон-гамма-индукцирующий фактор)	IL18	5,24	26,57	5,04	5,22	40,00	0,62	0,01	77,06	14,77
дипептидаза 1 (почечная)	DPEP1	3,72	2,93	0,54	5,53	40,00	0,01	0,01	0,96	0,17
HDAC3	HDAC3	Незначимый				25,66	141,70	167,11	0,85	
Белок с цинковыми пальцами znf217	ZNF217	Незначимый				35,07	0,23	0,25	0,93	
TSG101	TSG101	Незначимый				40,00	0,01	0,01	0,96	

Сравнение микрочипа с результатами графически суммировано на фиг. 2. Как показано в табл. 4 и

на фиг. 2, для генов, для которых обнаружили значительно повышенную экспрессию с помощью микрочипового способа, также обнаружили повышенную экспрессию с помощью TaqMan способа, хотя последний, как правило, давал более высокие отношения R/S. Аналогичным образом, три гена, экспрессия которых не отличалась значительно в анализе на микрочипе, также не проявили значительного отличия в TaqMan анализе.

Примечательно, что некоторые из идентифицированных биомаркерных генов ранее исследовались в отношении рака, например DEFA6, малая ГТФаза RAB25, MRP3 (ABCC3) и TM4SF4. Дополнительно ряд идентифицированных генов кодирует секрециируемые белки или трансмембранные белки, которые сбрасывают свои внеклеточные домены. Гены, кодирующие секрециируемые белки, включают, например, DEFA6 (NM_001926), TM4SF4 (NM_004617), TGFA (NM_003236), FGFBP1 (NM_005130), EPHA2 (NM_004431), TNFRSF21 (NM_014452), TMF4SF3 (NM_004616), IL18 (NMJ301562), TMPRSS2 (NM_005656) и CCL15 (NM_032965).

На основании этих результатов авторы изобретения пришли к заключению, что паттерн экспрессии поднаборов (например, из четырех или более) идентифицированных биомаркерных генов обеспечивает "признаки устойчивости", которые возможно используют для достоверной идентификации колоректальных опухолей, которые устойчивы или восприимчивы к ингибитору HDAC PCI-24781.

В подтверждающем эксперименте авторы изобретения обнаружили, что *ex vivo* культивированные первичные опухолевые клетки толстой кишки из двенадцати впервые диагностированных, не подвергавшихся лечению пациентов все были чувствительны к ингибированию роста ингибитором HDAC PCI-24781 (фиг. 11А). В противоположность этому авторы изобретения обнаружили, что в ряде случаев клетки запущенной метастатической опухоли толстой кишки были устойчивы к ингибированию роста ингибитором HDAC PCI-24781 (фиг. 11В), и уровни экспрессии мРНК DEFA6 были выше в HDAC-устойчивых клетках, чем в HDAC-чувствительных клетках (фиг. 11С).

Пример 2. Идентификация и перекрестная проверка на достоверность функциональных биомаркеров для соединений-ингибиторов HDAC и выбор клинических показаний.

Чтобы определить важные типы опухолей и определить фармакодинамические (PD) маркеры, которые полезны в клинике, авторы изобретения сначала идентифицировали биомаркеры ингибирования HDAC у мышей и использовали их для определения HDACi-“чувствительных” тканей. Это осуществили путем идентификации у мышей, которых лечили HDACi, генов в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC), уровни мРНК которых проявили такую же динамику, как и уровни ацетилированного тубулина, показатель ингибирования HDAC. Эти биомаркерные гены затем использовали для определения HDACi-чувствительных тканей мыши. Первичные опухоли человека, соответствующие чувствительным тканям, затем тестировали *ex-vivo* с PCI-24781, и было обнаружено, что опухоли из тканей, которые проявили более высокие уровни активности, были чувствительны к ингибированию PCI-24781, таким образом подтверждая, что эта методика действительно предсказывает типы чувствительных опухолей.

Вкратце, самкам мышей BALB/c вводили внутривенно 50 мг/кг PCI-24781 или среды. Кровь и различные ткани собирали через 0,25, 0,5, 1, 2, 3 и 8 ч после введения дозы. Для детектирования ацетилированного гистона и тубулина органы/ткани объединяли для каждой группы органов после введения среды и лекарственного средства. РНК и белок экстрагировали из образцов с помощью системы выделения белка и РНК PARIS (Ambion). Уровни ацетилированных и суммарных α-тубулина и гистонов оценивали с помощью иммуноблоттинга.

Профиля экспрессии РНК определяли, используя олигонуклеотидные чипы GE-Codelink Mouse Unisetl 10K в двух повторностях. Каждый образец после лечения нормировали на соответствующий контроль со средой. Чтобы подтвердить профиль экспрессии HDACi-чувствительных генов, идентифицированных с помощью анализов экспрессии генов на чипах, осуществляли анализы экспрессии генов TaqMan, используя анализы от Applied Biosystems Inc. Одностадийную ОТ-ПЦР вели в трех повторностях на 25 нг суммарной РНК из каждого образца на измерительном приборе ABI PRISM 7700. Уровни мРНК для каждого гена нормировали к количеству РНК в лунке, измеренному параллельно, используя Ribogreen (Molecular Probes). Результаты для образцов после лечения затем нормировали к результатам для введения среды в качестве контроля в этот момент времени.

Набор из 16 генов (табл. 5), профиль экспрессии которых в PBMC (фиг. 7А) тщательно отслеживал повышение уровней ацетилирования тубулина (фиг. 7В) после лечения ингибитором HDAC PCI-24781.

Таблица 5

Чувствительные к ингибитору HDAC (HDACi) биомаркерные гены

Обозначение	Описание	Функция
Slc9a3rl	Изоформа 3 регулятора 1 семейства 9 переносчиков растворенных веществ	Транспорт ионов
Ing1l	Семейство ингибиторов роста, подобный члену 1	Пролиферация и дифференцировка клеток
Gadd45g	Индуцируемый остановкой роста и повреждением ДНК белок 45 гамма	Пролиферация и дифференцировка клеток; апоптоз
Plaur	Рецептор активатора плазминогена урокиназного типа	Множество
EST	RIKEN кДНК 2810405022 ген	Неизвестна
Insl6	Инсулин-подобный белок 6	Биологический процесс неизвестен
Luc7l	Luc7 гомолог (<i>S. cerevisiae</i>)-подобный	Процессинг РНК
Taf9	TAF9 РНК-полимераза II	Транскрипция мРНК
Gadd45b	Индуцируемый остановкой роста и повреждением ДНК белок 45 бета	Пролиферация и дифференцировка клеток
Syng2	Синаптогирин 2	Неизвестна
Polr2e	Полигептид E РНК-полимеразы II (ДНК-направляемой)	Транскрипция мРНК
Kras2	Онкоген мыши c-Ki-ras	Онкоген
Hspa5	Белок 5 теплового шока 70кДа	Ответ на стресс
Fgf15	Фактор роста фибробластов 15	Пролиферация и дифференцировка клеток
Tuba4	Тубулин, альфа 4	Структура клеток
H2afz	Член Z семейства гистонов H2A	Упаковка хроматина

Впоследствии авторы изобретения подтвердили профиль экспрессии двух HDACi-чувствительных генов, Fgf15 и Syng2, с помощью количественной ОТ-ПЦР и иммуноблоттинга. Как показано на фиг. 8, профили экспрессии, полученные тремя различными способами, точно совпадали друг с другом, что позволяет предположить, что анализ на микрочипе позволил достоверно идентифицировать HDACi-чувствительные гены.

Авторы изобретения затем определяли *in vivo* уровни экспрессии для пяти из HDACi-чувствительных биомаркерных генов в различных тканях через 3 или 8 ч после введения PCI-24781 (50 мг/кг). Анализ TaqMan осуществляли, чтобы определить уровни экспрессии мРНК в мозге, толстой кишке, почке, печени, желудке, яичнике, матке, молочной железе, мышце, сердце, легком, селезенке и поджелудочной железе. Среднее и стандартное отклонение для уровней экспрессии мРНК всех 5 генов в каждой ткани в каждый момент времени показаны на фиг. 9. Опубликованный паттерн распределения был высоковоспроизводим среди набора биомаркеров. После матки яичник проявил наиболее высокий уровень индукции.

Впоследствии были получены образцы первичной опухоли человека и жизнеспособные опухолевые клетки высевали в мягком агаре и обрабатывали ингибитором HDAC PCI-24781. Меченный тритием тимидин добавляли через 3 суток и 2 суток спустя измеряли радиоактивность, встроившуюся в ДНК. Опухоли затем классифицировали как либо устойчивые (EDR от англ. Extreme Drug Resistance, крайняя устойчивость к лекарственному средству), либо чувствительные (LDR), либо промежуточные (IDR) на основании отклонения от среднего профиля (Oncotech, Inc., Tustin, CA). Как и было предсказано на основании профилей HDACi-чувствительных биомаркерных генов, гематопоэтические опухоли имели наиболее низкую долю устойчивых (EDR) опухолей, и опухоли толстой кишки - наиболее высокую (38%). См. фиг. 10 и табл. 6. Среди солидных опухолей опухоль яичника имела наиболее низкую долю устойчивых опухолей, что согласуется с высокой чувствительностью биомаркеров к HDACi в этой ткани.

Таблица 6

Опухоль, устойчивая к ингибитору HDAC PCI-24781

Опухоль	Устойчивая	Промежуточная	Чувствительная	Общее	% устойчивости
Тип	EDR	IDR	LDR	Общее	% устойчивости
AML	1	4	5	10	10
Множественная миелома	2	0	4	6	33
Яичник	3	4	5	12	25
Глиобластома	2	1	4	7	29
Толстая кишка	9	3	12	24	38

Примечание: EDR/LDR статус, как определено алгоритмом Oncotech из их аналитических данных

На основании описанных выше результатов, авторы изобретения пришли к заключению, что профили экспрессии ортологических биомаркеров человека будут отражать активность PCI-24781 в крови

человека и служить в качестве маркеров прогрессирования заболевания в клинике. Дополнительно идентифицированный набор биомаркерных генов, чувствительных к HDACi, точно предсказывал чувствительность опухоли к лечению ингибиторами HDAC.

Приложение

Нуклеотидные последовательности для биомаркерных генов устойчивости к соединению HDACi

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
PTPN3	PTPN3	AK096975	1

1 tgaatagttt gctggtagca agacggatga agacctata
61 agctagcata ttacttgca tacttgttt ctttccaca tggatatttt actgctaaat
121 ggcagaggtg ggaggagat gtcacacagt accataaccc catattaaaa acaagaaaacc
181 accagaaaagt ttgcagctaa gggcagggg attcagttcc tacgccact cagcactaac
241 tacttgcccc cctgggtct tagaagctct acctctctt cattatctgt aaaatagaaaa
301 caataacttag gacttttagt ggaacatgag gattgaataa gatcagccta ttcatgtgac
361 ttttatcg 0 ctagAACAGC aacagacact gctgtgggt agttacttag aaaagtttag
421 ttatcagtga ttagccaaa aacacatcg tcaaaaatag aatccactgg attttgtct
481 ctcttttag agacagggtc tcactgtcgc ccaggctgga gtacagtggc atgatcatt
541 ttcaactgcag cctcaaattc ctggctcaa gcaatcctcg cacccagcc tcctgagtag
601 ccgggactat aggcacatgc caccaccc ggctgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgt
661 tgggtgtgtg tgggtgtgt a gagacaggat cttgatgtgt cgcctaggct ggtctcaaac
721 tcctggcctc aagtgtatctt cccacccat cctccaaaac tggtggatt ataggcgtga
781 gccactgtgc ccagcctaac tgggtttta tgagaggaaa atagaaaatg ctcttctaga
841 agagagagaa caagagcaca aaataatctg gactcacaaa aattcagcaa gctccaagaa
901 agggggatgg agggAACGCT ggccaaaatt taaatgccat taggatattt agcaagttat
961 tactgtttgg taaaaatgca tcacccctt gtgtgcaaaa tgctgcaaa gtagtctaaa
1021 tgggtgtgtt gatgggtgtt ttactgtctt ttccaaaaaa caaattgttt attatggtt
1081 cagaaatgca gccattacgg tcacataaaat ttctaaaaag cctacccaaag gttgcaagca
1141 gtcttctgcc actgggcagg ccagcagtcc agacccagcg aggttgcac gaacaaatcc
1201 aggaaatact gggaaagaca agacaagaga attacctaaa agagacaaaca attcaagtaa
1261 atccctgttagc tattaccact taaaatccgt agctcaagat tcctgtttca ccacccctata
1321 cacttaagca attataactt a gccttttt tagtcttaag tgaagaacta catcagaatc
1381 agataaga ttttgcctgg gaaatttggc tgcatatgaa tggagaagac attacatcc
1441 tatgttctgg cacttttgc aagatctta taaacatgtt gatgtgccaa ttaatcaag
1501 atgagagatc cctgtgggt tcacccctcta gaacccatgcac ttgggtttt gactttccag
1561 aaaaaaaaaa tgcaactttt gttagggggc agtgggttgg tCACACAGTT GCTTCTGGTT
1621 tcctaccaca gtaattcata tttaaatatg ctttttagat agtggatata ctattgtgc
1681 tgggttgcta ctgcaccc ttctgggggg ggtacccatcg aaatgagcat tgagggca
1741 gcgaaaaaggc ctcttcatc ctccagaggc aaaaaagagg cagcagaaat gggaaaagat
1801 tggagaggc agggcttgg tctagacctg gacttaggc agatatgtt ccctcaaccc
1861 tggatttct tatatgtaaa aaggaaaggt tgggctggac tagatgaggt caagatttgc
1921 cattctgggaa ggctgatatt ccagagaatc aaaaattaatc ctaaaacccaa gtttatggc
1981 tgctacagag acatgtcaca ttcttgagac ttgtcaccata gagttgtcc ctcagacttt
2041 ggcgtgtt aatgcaaaaga caaggatggc cacccctctgg ttctgtctgg ttgtcctcag
2101 ctgagagcag tctcgtaaa ggtggcaag attctgtgac ctcagacccgg ggacccaaatg
2161 ctggggagtc tggatggccgg gctggccac cattctcata gctctcattt tggttgagc
2221 aacccaaagga ttgtgtgaa gttatggaa aaggacccctt aactgagcag taatctttt
2281 tctgtatatt tggaaatgttt ttcatctga cctgttctgt cagtgattct actgaaaaac
2341 aatataatca atataaaaat gttcaagcta tgcaac

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
Член 3 подсемейства С (CFTR/MRP) АТФ-связывающей кассеты белков-переносчиков	ABCC3	NM_020037	2

1 ctccggcgcc cgctctgccc gccgctgggt ccgaccgcgc tgccttcct tgca gcccgcc
 61 cctcgccccc atggacgccc tggcggttc cggggagctc ggctccaagt tctgggactc
 121 caacctgtct gtgcacacag aaaaccggaa cctcaactccc tgcttccaga actccctgtct
 181 ggcctgggtg ccctgcatac acctgtgggt cgcctgtcc tgctacttgcc tctacccgtcg
 241 gcacattgt cttggctaca tcacccgtcc aacgtcaaga tggccctggg
 301 tgtccctgtc tgggtgcgtc cctggggcga cctttttac tccttccatg gcctggtcca
 361 tggccgggccc cctgccccctg tttctttgt caccggccatg gtgggtgggg tcaccatgtct
 421 gctggccacc ctgctgatac agtatgagcg gctgcaggcc gtacagtctt cgggggtctt
 481 cattatcttc tgggtccctgt gtgtggctcg cgcacatgtcc ccattccgc ccaagatctt
 541 tttagccaag gcagagggtt agatctcaga cccctccgc ttcaccaccc tctacatcca
 601 ctggccctgt gtaactctcta ccctcatctt ggcctgtcc agggagaaaac ctccatttt
 661 ctccgcaaaatgatgtcgacc ctaaccctta ccctgagacc agcgcgtggct ttctctcccg
 721 cctgttttttc tgggtggctca caaagatggc catctatggc taccggcatac ccctggagga
 781 gaaggacctc tgggtccctaa aggaagagga cagatcccag atgggtgtgc agcagctgt
 841 ggaggcatgg aggaagcagg aaaagcagac ggcacgacac aaggcttcag cagcacctgg
 901 gaaaaatgcc tccggcgagg acgagggtct gctgggtgcc cggcccgaggc cccggaaagcc
 961 ctcccttcgt aaggccctgc tggccaccc cggctccagc ttccctcatca gtgcctgtt
 1021 caagtttatac caggacactgc tctctttcat caatccacag ctgctcagca tcctgatcat
 1081 gtttatctcc aaccctcatgg ccccttcctg gtggggcttc ctgggtggctg ggctgatgtt
 1141 cctgtgtcc atgatgtcgat cgtgtatctt acaacactat taccactaca tctttgtgac
 1201 tgggtgttggaaatggatctactgg ggtatcatcttgc tgcatctac aggaaggctc tgggtatcac
 1261 caactcgtcc aaacgtgcgt ccactgtggg ggaattgtc aacctcatgt cagtggtatgc
 1321 ccacgtccatccatggcccttccttcaatctgtcg tggtcagcac ccctgcagat
 1381 catctggcg atctacttcc tctggcagaa cctaggtccc tctgtccctgg ctggagtcgc
 1441 ttcatggtc ttgctgatcc cactcaacgg agctgtggcc gtgaagatgc ggccttc
 1501 ggtaaaggcaa atgaaattga aggactcgcc catcaagctg atgagtgaga tcctgaacgg
 1561 catcaagggtg ctgaagctgt acgcctggg gcccacgttc ctgaagcagg tggaggccat
 1621 caggcagggt gagctccacgc tgctgcgcac ggcgcctac ctccacacca caaccaccc
 1681 cacctggatg tgccggccctt tccctggatc cctgatcacc ctctgggtgt acgtgtacgt
 1741 ggacccaaac aatgtgtcgac acggccggaaa ggcctttgtg tctgtgttct tgtttaat
 1801 cttaagactt cccctcaaca tgctggccca gttaaatcgc aacctgactc aggccagtt
 1861 gtctctgaaa cggatccacg aattcttgc gcaagaggaa cttgacccccc agatgtgtgaa
 1921 aagaaagacc atctcccccac gctatccatc caccatacac agtggcaccc tcacccggc
 1981 ccagacactg ccccccactc tgacacggctt agacatccag gtcccgaaag gggcactgg
 2041 ggccgtgggt gggcctgtgg gctgtggaa gtcctccctg gtgtctgccc tgctgggaga
 2101 gatggagaag cttagaaggca aagtgcacat gaagggtctc gtggcctatg tgccccagca
 2161 ggcacatggc cagaactgca ctcttcagga aaacgtgtt ttcggccaaag ccctgaaccc
 2221 caagcgctac cagcagactc tggaggccctg tgccctgtca gtcacccgtt agatgtgtcc
 2281 tgggtgggat cagacagaga ttggagagaa ggcattaaatcgtgtggg gccagcggca
 2341 gcccgtccatg ctggctcgat ctgttttacat tgatgtccatg atttcttgc tggatgaccc
 2401 actgtcccgat gtggactctc atgtggccaa gacatctttt gaccacgtca tggggccaga
 2461 aggctgtctg gcaggcaaga cgcgtgtct ggtgacgcac ggcatttagt ctctggccca
 2521 gacagacttc atcatgtgc tagctgtatgg acagggtgtt gagatggggcc cgtacccac
 2581 cctgtgtccatg cgcacccgtt cttttccatc aactatgtcc cccatgtgg
 2641 ccaagggcactt ccggggggat gtcggaccgc gttggaaagggt gcagaggata aggaggcact
 2701 gctgattgaa gacacactca gcaaccacac ggtatgtaca gacaatgtatc cagtcacca
 2761 tgtgtccatg aagcgttttgc tgagacagat ggtgtccctg tcctcagatg gggaggcc
 2821 gggtccggat gtacccggat ggcacccgtt tccatcagat aagggtgtccatg tgacagagg
 2881 gaaggccat gggggacttgc cccaggagga gaaacgcacc attggcactt tggagctcc
 2941 tgggttctgg gattatggca agggcggtgg gctcttacc acgtggccca tctgtctcc
 3001 gtatgtgggt caaaatgtccatg cgcacccgtt agccaaatgtt tggtgtccatg cctggacaaa
 3061 tgatgtccatg gacacactca gacacccgtt cttttccatc aactatgtcc tctatgtcc
 3121 ttttagaaatt ctgcaagggt tcttggat gtcggccatgg atggccatgg cagcgggtgg
 3181 catccaggctt gcccgtgtgt tgccaccacgc actgtgtccatc aacaagatccatc gtcgc
 3241 gtccttcctt gacaccacac catccaggccatccatg tggccatggcc tcttcaaccc
 3301 tgtgtgtat gagggttctgg cccctgtcat cctcatgtcc tcaatttccat tcttcaaccc
 3361 catctccactt ctgtggatca tcatggccatg cacggccatcc ttcactgttccat tcatccat

3421 cctggctgtg ctctacacct tagtgcagcg cttctatgca gccacatcac ggcaactgaa
 3481 gcggctggaa tcagtcagcc gctcacatat ctactccccat ttttcggaga cagtactgg
 3541 tgccagtgcc atccgggcct acaaccgca ggggatttt gagatcatca gtgatactaa
 3601 ggtggatgcc aaccagagaa gctgctaccc ctacatcatc tccaaccggc cagaagccgc
 3661 ctccctcgct ccctgctctt ccaggaattc ccagcaggct ctctgggtt cagggtcctt
 3721 gtccctcctt tcccctaagc agaaaaactgg ccctgcctg cccctgcctt atttcctcctt
 3781 catctgatcc cccataggcg gctgagcatc ggagtggagt tcgtggggaa ctgcgtgggt
 3841 ctctttgctg cactattgc cgcatcgcc aggagcagcc tgaaccggg gctggggc
 3901 ctttctgtgt cctactcctt gcaggtgaca tttgctctga actggatgt acgaatgt
 3961 tcagatttgg aatctaacat cgtggctgtg gagagggta aggagtactc caagacagag
 4021 acagaggcgc cctgggttgtt ggaaggcagc cgcctcccg aaggttggcc cccacgtgg
 4081 gaggtggagt tccggaatta ttctgtgcgc tacoggccgg gcctagacct ggtgctgaga
 4141 gacctgagtc tgcattgtca cggtggcgag aagggtggga tcgtggccg cactggggct
 4201 ggcaagtctt ccatgaccct ttgcctgtt cgcattcctgg aggccggcaa gggtaatc
 4261 cgcattgtat gcctcaatgt ggcagacatc ggcctccatg acctgcgc tcagctgacc
 4321 atcatcccgcc agggacccat cctgttctcg gggaccctgc gcatgaacct ggaccccttc
 4381 ggcagctact cagaggagga cattttgggg gcttggage tgcgtggccg cacaacgttt
 4441 gtgagctccc agccggcagg cctggactt cagtgcttag agggccggga gaatctcage
 4501 gtggccaga ggcagctcggtt gtgcctgccc cgagccctgc tccgcaagag cgcattcctg
 4561 gtttagacg agggcacagc tgccatcgac ctggagactg acaacctcat ccaggttacc
 4621 atccgcaccc agtttatac ctgcactgtc ctgcattctcg cacaacggct taacactatc
 4681 atggactaca ccagggttctt ggttgcgttccaa aaggagtag tagctgaatt tgatttccaa
 4741 gccaaccttca ttgcagcttag aggcattttc tacggatgg ccagagatgc tggacttgc
 4801 taaaatataat tccctggatt tccctctggc ctttctggg tttcatcagg aaggaaatga
 4861 caccaaatataat gtcccgagaa tggactttagt agcaaacact gggggcacct taagattttg
 4921 caccctgtaaa gtgccttaca gggtaactgt gctgaatgtt ttagatgagg aaatgatccc
 4981 caagtggta atgacacgc taaggtcaca gctagttga gccagttaga ctgtcccc
 5041 ggtctcccgat tcccaactg agtggattttt gcacactgca ctgtttcaaa ataacgattt
 5101 tatgaaatgtat cctctgtctt ccctctgtt tttcatat ttcctaaatggg tgcgtggcc
 5161 ttttaataaa aaagctttt cctctggaa cagaagacag ctgcgtggcc aggccaccc
 5221 taggaactca gtcctgtact ctgggggtgt gcctgaatcc attaaaaatg ggagtactga
 5281 tgaaataaaa ctacatggc aacagtaaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
специфически регулируемый андрогенами белок	SARG	NM_023938	3

1 gtggggccca ggcagcacag atgaagcatt tacctatcta ggttaagttag gaggagctca
 61 aaaggagaag aaaacagtag gaggcagggg aagcagccctc tgcgtccatc tctgcccctt
 121 gaaacaaaag ggtattttttt ttctcttttcc acggcccaac ccagtggagg cccggcttgg
 181 gacattgttc acttccccccctt ctttcccttc tagaagcccc ctttgcctatc cctgcaccc
 241 gtttgggtt atgcccggaga gggagctgtg gccagcgggg actggcttag aaccctgtac
 301 ccgtgtccggc agctgtgaca gcatgtatgg cagcacctcc acccgctctg gatctatgt
 361 tagcagctac gacttctgtt ccactgaaga gaaggagttt ctgcgtttcc tggaggagac
 421 cattggctca ctggacacgg aggctgacag cggactgtcc actgacgagt ctgagccagc
 481 cacaactccc agaggatcc gggactgtcc cataacccaa cccactcccc gggggagggtcc
 541 agaggagacc atcaactcggc aaggacgaac gccaaggaca gtaactgagt ccagctcatc
 601 ccaccctctt gaccccgagg gcctaggctt caggtctggc tccctacagcc tcccttaggaa
 661 tatccacatt gccagaagcc agaactttagt gaaaaggcacc acccaggctt gcaatcaca
 721 ccctggagaa ccggggaggg ttgcggccaga gcctgagaaaa gaacaggta gccaaggcc
 781 ccaacccagg caggcacctg ccagccccca ggaggctgccc tttgactttgg acgtgggtgt
 841 catccctccg ccagaagctt tccgggacac ccagccagag cagtgtaggg aagccagcc
 901 gcccggggccca gggccacac accccagctc cacacaccat ccagctcccc
 961 ggaaagagag cagactctt cagaaggccat gtcctaaatggg gccaaggaaa cagtcctcaac
 1021 caggtacaca caaccccgcc ctcctctgc agggttgcctt cagaatgcaaa gagctgaaga

1081 tgctccccctc tcatacgaaaa aggacccaaa cagccgacta gctccccccta caaccctaa
 1141 gccccggaaag ctgccaccta atattttctt gaagagcagc cgaaggcgtt tccacagtga
 1201 cccccagcac tggctgtccc gccacactga ggctgcccct ggagattctg gcctgatctc
 1261 ctgttcaactg caagagcaga gaaaagcacg taaaagaagct ctagagaagc tggggctacc
 1321 ccaggatcaa gatgagcctg gactccactt aagaagccc accagctcca tcagacccaa
 1381 ggagacacgg gcccagcatc tgcctccagc tccaggtctg gtcagcctg cagctccagc
 1441 ccaggcctca gcagctattc ctgtgtctgg aaggctctg gtcagctc cggctccagc
 1501 tccaggtcca gtcaggac ctttgcata gaagtctcca gtcaggcata atgttcagc
 1561 tagcaaattt atgccaattc ctatccctaa ggccccaaagg gcaaacaatg cctgactcc
 1621 accgaagcca gagtcaggc tgactctcca ggagagcaac accccctggcc tgagacagat
 1681 gaacttcaag tccaaacactc tggagcgctc aggctggga ctgagcagct accttcaac
 1741 tgagaaagat gccagccccca aaaccagcac ttctctggga aagggtctct tcttgacaa
 1801 gatctcgccc agtgtcttac gtaattctcg gccccggcccg gcctccctgg gcacggggaa
 1861 agattttgca ggtatccagg taggcaagct ggctgacctg gaggcaggagc agagctccaa
 1921 ggcgcctgtcc taccaaggac agagccgtga caagcttctt cggcccccct gtgtcagtgt
 1981 caagatctcc ccaaagggtg tcccaatga acacagaagg gaggccctga agaagctggg
 2041 actgttgaag gagtagactc tgccgaccagt acagaccctg tccctggctga acaagaagag
 2101 acacatgctc cacttggag ctttgcac cacgcaactc aaggctcaag atgaatggga
 2161 gggagagatt tgagtccaaag catacatatta tattcagtgt tgcctccatg agtccccatg
 2221 tggatcattc tgaagggtat ctccacaaga ggggtgtgt gtgtgtgtt ggtgtgtgt
 2281 tggagggggg gccgctggat acatcaactga agctattgt ataacacaat gagtcactgt
 2341 tcagaatttt gcttctgtta gatgttttct tacatgggt agagtcacg ctatgtggag
 2401 ctgagtgaa gggctggca tgcctgagac aaaaagtcaa atgagacaat ggacgtgtca
 2461 atgacttgc aaaaagtcaatc atccagcaaa tgccgggtca catgaaatat gggctccctg
 2521 gaatccctac agtggatggaa gactggctca tacccgtca gatcccttc tcagttccag
 2581 cttctggac aaggccctggg ctaagaggag ctgattcgat atcttccac ccactgcct
 2641 ctcagtatca ccagtcctaa agacaggata cgccctgtat acccaatctc tcgggtgatt
 2701 gatagcagaa cagctcttgt tggctgaga aggaggata agtgaccaca tatttatgcc
 2761 actacccca ccaggggagag tccctctcca caggctgtat aattcaatc accaactgtc
 2821 ctgtcgccc tgactctgtt actcccttc ttccctgttt cctgctccgt atctcagtct
 2881 gcactgaccc caggctggg ctgacatcaa gatgggagcc cagcccacgg gctttataaa
 2941 caccaagaa ccgttccaga tcttctgtt gctgatgcag gtattttaa attttctca
 3001 gttccagtga tagaaaaccc acacaataca tccctctgcca gtcttaatag aatatcagag
 3061 gtaagagggg cctcagagaa gctctgacgc agtgcgtctt gggaggaa gtgactaacc
 3121 ccgggtcagc ctgcccattt gggaaagagc tgagggtttt acccttggc catgtgcca
 3181 cctctccctt gccagtgctc ttgtacatcc acacagcacc ctaaggagcc atagtcacca
 3241 tcaaagactc aacccttaagg cccttcaaga tctcaaatgt ccttctgaag catcagagat
 3301 taaatattgt tcaaactaat agttattgtt gtggctttt attttatctt tggaaagatag
 3361 ctatatggta actcatcatt aaccagaaca cctctccctt caaatccgt gaccaagttg
 3421 tgcagcttgc gcaaattggcc aaagagggtt ttatgggtgg gtgggtggg cttgcaata
 3481 caagcttgc ggtgagacat ggcacat gactctgtt tccctttagg aagtaaatct
 3541 tacttatggt tgtgaactgc ttggagttca ggatgcccag atgtggggg cagatgaagg
 3601 gaatgttgc gaaaaagggtc cttttaaggc tgctgagaat ttctggactg tgcctgtat
 3661 gacgcagcac catcaaaggcc cagaattttt gaaaacgggt gcaaggtaa cataaggaca
 3721 acaaataactc caccctgtca tggatgtga ggtgtgggt tggcggtttc tgcgtacgtt
 3781 tgctcataca cgcacatcca aaagcctgtt cctcattctt ggcacatgggt gaggacttgg
 3841 tctgtcacgg ctgtgagggc ctccccacac cggccaaatg atgtcttattt atacacccccc
 3901 agaaaagagag aaagctgcct tctggagac tgattccaca tgctatattc agctgagttg
 3961 atttctgtt ctatccaaac ccataactt aagaatgtt accttattcc ttattcatta
 4021 atttcttgc ttaataggaa aacttggaa tagtataaa gtaaaacttgc ggtggaccc
 4081 gggccctgg catcacacaa gtgtgattt gatggctcaag gtcacatcaga gtacaccc
 4141 ttatattccc acatctgttgc aaaggttattt tctccacac acgacaaatg cacagacatc
 4201 ctgcacctgc cactaggcat cctcatcttca ctgcacatgcc catttctcca gttttctt
 4261 tctgagactc cttcccttgc ttttttaaatg ataccgtgt tctccacatc ctcatcc
 4321 aaggagcata tttgtctttt aggtggctt ttgggattca agaataaaat aataaaatcca
 4381 aacttggtca ttccctttt gaaagatgc aagagggcccc agtgaggaca tccgcctccc
 4441 tgaaaatgggt gctagacaga gctgaggatca ttgtatctgt gtatccacat aggatttctc
 4501 ttaattcagc ttgaaattgtt gggggggg gtaagagtag ggtcagatg actcatccct

4561 tttcaaagaa ttgtgggtgg aagtttgtaa aggccattca tttgatttc aaaatcaaag
 4621 cgacagctc acttccactt ggccttagat ctctgctata ccctgccata gccttgatgc
 4681 cactggcac aagccacatg ccaaatacag gagtggctc tcccagctg gcatgatagg
 4741 ggggtctgtg ccctcagatg tggtgacagc tgcttctg aattgccaca cctgtctac
 4801 acttgaatt ctgtgctctg actctgcagg gttaggaccac gtgccatctc acacagaggt
 4861 caaccgatga gcccaactcac tcgtacatgc cttttccac agtgggaagc atgatctggc
 4921 aggggcccctg ctgtaggctg gggatggct gctgtgtgaa tggtgacgtt cgtttcatgg
 4981 agaaaaggaa ggtgaaagat tgaagagcag gttctgtca atgttctgag ttcgagctgg
 5041 aggtgtatg tgaatagtct acatggctg tgagtgtgtg agatgaaccc ttccatcctt
 5101 tgacacctgg ttgtatgtgt aggctaagaa ggaaggaccc tcctgtca gtcgaaagct
 5161 gtaatctcat ggactagagg agagggggcc aaggggatgg acaggagaag tcatgcagaa
 5221 tctaaggcagg aatgcagata gaacacatcctt cccaggaga gtgatgatgg
 5281 agcatataga tctggctcaa attcagcctc catcacttac cagtccggaa ccctggcgat
 5341 atcaactttaa ctttctgaaac ctcagatct tcacccataa gacggggaaa ataataaccac
 5401 ccttcaaga ttgttgagat aaataagtga tataaaacat gtaaagctt gttctggcca
 5461 cagttagct actaataaaa tgataataact

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
фосфатаза фосфатидной кислоты типа 2C	PPAP2C	NM_177526	4

1 ctccctcccg cgccccccgg gctccgcgcc acgtgactcc gccccccggc cgggacgcga
 61 cgggacgcgc tggaccggc gtcggggcgc gccccggacca tgcagcggag cctccctgccc
 121 ctccgcatac ctgacgcgtgg tgaacgcggcc gtacaagcga ggattttact gccccggatga
 181 ctccatccgg tacccctacc gtccagatac catcaccac gggctcatgg ctggggtcac
 241 catcacgcgc accgtcatcc ttgtctccgc cggggaaagcc tacctgggt tacacagacc
 301 gctctattct cgctcggact tcaacaacta cgtggctgct gtatacaagg tgctggggac
 361 ctccctgttt gggctccgg tgagccagtc tctgacagac ctggccaagt acatgattgg
 421 gctgtctggc cccaaacttcc tagccgtctg cgaccggcag tggagccggg tcaactgctc
 481 ggtctatgtg cagctggaga aggtgtgcag gggaaaccct gctgtatgtca ccgaggccag
 541 gttgtcttc tactcgggac acttttcctt tgggatgtac tgcattgggt tcttggcgct
 601 gtagtgcag gcaactctt gttggaaatgt ggcacggctg ctgcgaccac cagtcaggat
 661 ctccctgtg gcctttgccc tctacgtggg ctacaccgcg gtgtctgatt acaaacacca
 721 ctggagcgat gtccttggc gcctccgtca gggggcactg gtggctgccc tcactgtctg
 781 ctacatctca gacttcttca aagcccgacc cccacagcac tgcattgtggagg aggaggagct
 841 ggaacggaaag cccagcctgt cactgacgtt gaccctggc gaggctgacc acaaccacta
 901 tggataccgg cactccctt cctgaggccg gaccggccccc aggccgggagg ctgcgtgtgg
 961 tccagctggc gcccaccccg gtggcccttc cagccctggg taggcactga gggctctgg
 1021 cgggctcccg gaaccctggg ctgatgggag cagtggcgg gctccgtgc cccctggccct
 1081 gcaactggacc aggagtctgg agatgcctgg tgacccctca gcatgggag gggaaacctgt
 1141 tccccgtcggt ccccaaataat ccccttctt ttatgggggtt aaggaaggaa ccgagagatc
 1201 agatagttgc tgtttggtaa aatgtaatgt atatgtgggtt tttagtaaaa tagggcacct
 1261 gtttcacaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
белок-1 пролиферации, дифференцировки и регуляции нейронов	NPDC1	NM_015392	5

1 gcgccctcg cccgcgcctc catccccggat ccttgcgtca gcgtcagcgc ccccccccg
 61 gcctttccctc ttccctccctc tcctccctgg catccgcctc ttcttcctcc tgctgtctcc
 121 cccgctgcct cccgtgcctcc cgacgcggag cccggagccc gcccggagcc cctggccctcg

181 cgggtccatg ctgccccggc ggccggcgctg aaggatggcg acggccgctgc ctccggccctc
 241 cccgcggcac ctgcggctgc tgccggctgt gctctccggc ctgcggctcg ggcggccctc
 301 gctgtggagcc gccggccggcc accccggatgt agccgcctgt cccgggagcc tggactgtgc
 361 cctgaagagg cgggcaaggt gtccctctgg tgacatgcc tggggccct gccttcagcc
 421 cttccaggag gaccagcaag ggctctgtgt gcccaggatg cggccggctc caggcggggg
 481 cggccccag cccagactgg aagatgagat tgacttctgt gcccaggagc ttgcccggaa
 541 ggagtctgga cactcaactc cgccccctacc caaggaccga cagcggctcc cggagcctgc
 601 caccctggc ttctcggcac gggggcaggg gctggagctg ggcctccct ccactccagg
 661 aacccccaag cccacgcccc acacotccat ggctccctt gtgtcatccg acccggtgca
 721 catgtcggcc ctggagcccc ggggaggggca aggccggc ctcgcctt tgctgtatcc
 781 ggcgttctgt gtggccgggtg cagccgcctt ctcgttagcc tccctctgt ggtgcaggct
 841 gcatcgtgag atccgcctga ctcagaaggc cgactacgcc actgogaagg cccctggctc
 901 acctgcagct ccccgatct cgcctgggg ccaacggctg gcacagagcg cggagatgt
 961 ccactaccag cacaacggc aacagatgt gtgcctggag cggcataaag agccacccaa
 1021 ggagctggac acggccctct cggatgagga gaatgaggac ggagacttca cgggtacga
 1081 gtgccccggc ctggccccga cggggaaaat ggaggtggc aaccctctgt tcgaccacgc
 1141 cgcactgtcc ggcggccctgc cggccccccag ctcaccgcgt gcaactgcatt gacctgggg
 1201 cagacagacg cccacctgtc cccggaccc gagggccccgg gggggggca gggcctggag
 1261 cttcccacta aaaacatgtt ttgatgtgt gtgcctttgg ctggccctcg ggctccaggc
 1321 cttgggaccc cttgcccagg agaccccca acctttgtgc caggacaccc cctggtcccc
 1381 tgcacctctc ctgtcgggtt tagacccca aactggaggg ggcatggaga accgttagagc
 1441 gcaggaacgg gtgggttaatt ctagagacaa aagccaatta aagtccattt cagaaaaaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
Белок с тензин-подобным С-концом	CTEN	NM_032865	6

1 gggcaacagt ctgccccaccc gtggacacca gatcctggga gtcctgggtt agcaagttag
 61 atctctggga tgtcaagttag gtcgggtt gaa gaccagaggt aaactgcaga ggtcaccacc
 121 cccaccatgt cccagggtat gtccagccca ctgcggcag gaggccatgc tgcgttgc
 181 gcgccttggat atgagccccag gaggaccctg caccacggc ccagccccag cctggccaccc
 241 cagtgttctt actacaccac ggaaggctgg ggagccagg ccctgtatggc cccctgtcccc
 301 tgcattgggg cccctggccg actccagaa gccccacagg tggaggccaa agccaccc
 361 ttccctggcg cccctggta gaaggccctt ggggccccag aggaccttga ctccatcatt
 421 gacttctcac tggagggcct caatcagatg atcctggaaac tggacccccc cttccagctg
 481 cttcccccgg gactggggg ctcccagct gacgtggccc agacccatgt gtaatgaga
 541 aagaaggagg aatctgaagc cttggacata aagtacatcg aggtgaccc cggcagatca
 601 aggtgcccacg attggccca gcaactgtcc agccctctg tcacccccc cttccggctcc
 661 cctcgcagtg gtggccctct cttttccaga gacgtcccc gagagacacg aagcagcagt
 721 gagagcccta tctctctgg gaaccaggcc agggggcacc agcccccctt gccccctca
 781 gagggtctct cccctcgacc cccaaattcc cccagcatct caatccctt catggggagc
 841 aaggccctcg acccccatgg tttgggtcc cccgtgggtt cttctccaaactggagaag
 901 cggctgggg gctggccccc acagcccccc agcaggatct ctgtgtgtc agccagccca
 961 gtgtctgtatg tcaacttat gtttggaaac agccagttcc tcctgcactc cagcaactcc
 1021 agccatcaatg catcttccag atcccttggaa agtccagccca actcttcctc cagccccc
 1081 agccctgtct cttttttttt gtttgggtttt cccgtgggtt cttctccaaactggagaag
 1141 accctaacc tggcccaacc cagaacaccc cacttccac cactggccaa agaacatgcc
 1201 agcatctgc ccccatccat caccaactcc atggggaca tacccattttt gctgtatcaac
 1261 ggctggcccg aaccagggtc ttctccaccc cagccggaccc caggacacca gaactcc
 1321 caacctggag ctgccttctcc cagcaacccc tgcgtggccca ccaggagccaa cagccagacc
 1381 ctgtcagatg ccccttttac cacatgccccca gaggtccccg ccaggacat gcaaggccacc
 1441 atgaagttcg tggatggacac atctaaatac tggtttaagc caaacatcac cccgagagcaa
 1501 gcaatcgagc tgctggagaa ggaggagccca ggggttttgc tgcataaggaa cagcttca
 1561 taccggagct cttccggct ggcctgtaaag gtgcaggagg ttcccgcttc tgctcagaat
 1621 cgaccagggtg aggacagccaa tgacacttcc cgcacttcc tcacgtggcgtc gtctgcca
 1681 ggagtgcattc tcaaaggagc agatgaggag ccctacttttgg ggcctccctc tgccttc
 1741 tgccagcattt ccatcatggc cctggccctt ccctgcaccc tcaccatccc acagagagaa

1801 ctgggagggtg cagatggggc ctcggactct acagacagcc cagcctcctg ccagaagaaaa
 1861 tctgcgggct gccacaccct gtacctgagc tcagttagcg tggagacccct gactggagcc
 1921 ctggccgtgc agaaaagccat ctccaccacc tttgagaggg acatcctccc cacccccacc
 1981 gtggtccact tcgaagtac agagcaggcc atcaactctga ctgatgtcca gaggaagggtg
 2041 ttttccggc gccattaccc actcaccacc ctcgccttct gtggatgga ccctgagcaa
 2101 cggaagtggc agaagacttg caaacccccc tggatcttg gtttgcggc caagagccag
 2161 acagagccctc aggagaacgt atgccaccc tttgcggagt atgacatggt ccagccagcc
 2221 tcgcaggtca tcggcctggt gactgctctg ctgcaggacg cagaaaggat gttagggaga
 2281 gactgcctgt gcacctaacc aacacccca gggctcgct aaggagcccc cctccaccccc
 2341 ctgaatgggt gtggcttggc gccatatgca cagaccaatc tatggacta ggggattgg
 2401 catcaagttg acacccttga acctgctatg gccttcagca gtcaccatca tccagacccc
 2461 ccgggcctca gttcctcaa tcataagaaga agaccaatag acaagatcag ctgttcttag
 2521 atgctgggtt gcatattgaac atgctccccc atgattctga agcatgcaca cctctgaaga
 2581 cccctgcattt aaaaataaccc ccaaggaccc tctgacccca tcgacactggg ccctgcccac
 2641 acaacagttt gggccatggc cctgcagccctt ctgtttcggt gcagacagca ggtgcctggc
 2701 ggtgacccac ggggctccctg gttgcagct ggtgatggtc aagaactgac tacaaaacag
 2761 gaatggatag actctatttc cttccatatac ttgcctctg ttccctttcc cactttctgg
 2821 gtggctttt gggccaccc agccaggatg ctgcaggccca agctgggtt ggtatTTT
 2881 gcagctcagc agggggaaact tggccctatg gtcagaggag acccagctgt cctgcaccccc
 2941 cttgcagatg agtacccatcc catctttctt ttccacttgg ttttttttt tttttttt
 3001 gagacagatg ctcactgtca cccaggctga actgcgtgg tttttttttt tttttttt
 3061 acctccaccc ccaagggttca agcaattatc ctgcctcagg ctcccgagta gctggatta
 3121 caggcatgtg caactccaccc agctaattttt gtatTTT tagagacagg gtttccat
 3181 gttggccagg ctggcttga actcctgacc gcaggtatc cacctgcctt ggcctccaa
 3241 agtgcctgggat ttacaggcgc aagccaccca gcccagcttc ttccattcc ttgataggc
 3301 agtattccaa agctggatc gtagctggcc taatgttca tattaggccc cggggggcaga
 3361 gataaggccc atctcttgtt gattctgcctt cagctctgtt cttgctgac cctccccc
 3421 cccacgcctt aacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca
 3481 cacgccttc tactgctatg tggcttcaac cagocctcaca gcccacacggg ggaagcagag
 3541 agtcaagaat gcaagaggc cgttcccttta agaggcttgg aggagctgg ctctatccca
 3601 caccacccccc caccacccccc ccacccagcc tccagaagct ggaaccattt ctccgcagg
 3661 cctgagttcc taaggaaacc accctaccgg ggtgaaaggg agggtcagg aagaaacccca
 3721 ctcttgcctt acgaggagca agtgcctgc ccctccctgc agccagccctt gccaaagttt
 3781 cattatctt ggccaaggctt gggctgacg gttatgattt cagccctggg cctgcaggag
 3841 aggctgagat cagccaccc accctgggtt cggactgtcc cccgcgc aagtctgc
 3901 aatgtgagat gagtttctca aggtcacagg ccccaagtccc agcctgggg ctggcagagg
 3961 ccccccata ctctgtaca gtcctatca tgaaaaataa aatgt

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
RAB25, член семейства онкогенов RAS	RAB25	NM_020387	7

1 ctctgcttcc ttacagcacc cccacctgcc agagctgatc ctccttaggc cctgcctaa
 61 cttgagggtgg ccccaatcc ctctggctgc agaagttcccc ttaccccaaa tgagaggagg
 121 ggcaggacca gatcttttga gagctggggg ttgagggttgc tgagccaaca cacagatttgc
 181 tcgcctctgt ccccaagac acctgcaccc tccatgcggg gccaagatgg ggaatggaaac
 241 tgaggaagat tataacttttgc tttcaaggt ggtgtgtatc ggcgaatcag gtgtggggaa
 301 gaccaatcta ctctcccgat tcacgcgcac tgaggctcagc cacgacagcc gcaccaccc
 361 cgggggttggat ttctccaccc gcaactgtatc gttggccacc gctgtgtca aggctcagat
 421 ctgggacaca gctggcctgg agcggatcccg agccatcacc tcggcgtact atcgtgggtgc
 481 agtggggggcc ctcttgcgtt ttgaccaac caagcaccag acctatgtctg tggtgagcg
 541 atggctgaag gagctctatg accatgtca agccacgc gtcgtcatgc tcgtggtaa
 601 caaaaatggac ctcaaggccagg cccggaaatg gcccactgag gaggcccaaa tgttcgctga
 661 aaacaatggc ctgttcc tggagacccctt agccctggac tctaccaatg ttgagctgc
 721 ctttgagact gtcctgaaatg aaatcttgc gaagggttgc aagcagagac agaacagcat

 781 ccggaccaat gccatcactc tggcagtgc ccaggctggc caggacccctg gcccctgggg
 841 gaagaggggcc ttttgcattca gctctgtacc ttggccagca ccacccctcc ccactggctt
 901 tttgggtggcc ctgttccccc ctgcaggccccc aggacccccc cttggccctt ggttcccgat
 961 atcagactgt tccctgttca cagccacccccc agggctttaa ggttccatgc ccctatcaca
 1021 aataccctttt ttatctgtcc accccctcaca gactaggacc ctcaaataaa gctgttttat
 1081 atcaaaaaaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
гепестин	HEPH	NM_138737	8

1 gcccagcctg cctggagaaa agtgtctgct cctagccaag atctcctcat cacaaggta
 61 atgtggcca tggagtgcagg ccaccccttc tgggctctgc tgttcatgca gtccttgg
 121 cctcaactga ctgatggagc cactcgagtc tactacctgg gcatccggga tgtgcagtgg
 181 aactatgctc ccaaggaaag aaatgtcatc acgaaccagc ctctggacag tgacatagtg
 241 gttccagct tctaaagtc tgacaagaac cggatagggg gaacctacaa gaagaccatc
 301 tataaaagaat acaaggatga ctcatacaca gatgaagtgg cccagcctgc ctggtgggc
 361 ttccctgggc cagtggtgca ggctgaagtgg gggatgtca ttcttattca cctgaagaat
 421 ttgcactc gtcctatac catccacccat catgggtct tctacgagaa ggactctgaa
 481 gttccctat acccagatgg ctccctggg ccactgaaag ctgatgactc tgttcccccg
 541 gggggcagcc atatctacaa ctggaccatt ccagaaggcc atgcacccac cgatgtgac
 601 ccagcgtgcc tcacctggat ctacattct catgttagatg ctccacgaga cattgcaact
 661 ggcctaattt ggcctctcat cacctgtaaa agaggagccc tggatggaa ctccctcct
 721 caacgcagg attagacca tgatttcttc ctcccttca gtgtgttata tgagaacctc
 781 agtggcata tcaatgagaa cattgccact tactgtctc atcctgcttc agtggacaaa
 841 gaagatgaga catttcaggaa gagcaatagg atgcatgcaa tcaatggctt tggttttgg
 901 aatttacctg agtgcacat gtgtgcacag aaacgtgtgg cctggcactt gtttggcatg
 961 ggcataatgaaa ttgtatgtcca cacagcattt ttccatggac agatgtgac taccctgtga
 1021 caccacactg atgtggctaa catcttcca gccacccctt tgactgctga gatggtgc
 1081 tgggaacctg gtacctgggtt aattagctgc caagtgaaca gtcactttcg agatggcatg
 1141 caggcactct acaaggtaa gtcttgcctc atggccctc ctgtggactt gtcacaggc
 1201 aaagttcgac agtacttcat tgaggcccat gagattcaat gggactatgg cccgatgggg
 1261 catgtggga gtactggaa gaatttggaa gagccaggca gtatctcaga taagttttc
 1321 cagaagagct ccagccgaat tggggcact tactggaaag tgcatatgaa agccttca
 1381 gatgagacat tccaaagagaa gatgcattt gaggaaagata ggcattttgg aatcttgg
 1441 ccagtgtatcc gggctgaggt gggtgacacc attcagggtgg tcttctacaa ccgtgcctcc
 1501 cagccattca gcatgcagcc ccatggggtc ttttatgaga aagactatgaa aggactgtg
 1561 tacaatgatg gtcatacttta ccctggctt gttgcaagc cctttgagaa agtaacatac
 1621 cgctggacag tccccctca tgccggcccc actgtctcagg atcctgcttgc tctacttgg
 1681 atgtacttct ctgctgcaga tcccaataaga gacacaaatt ctggcctgtt gggcccgctg
 1741 ctgggtgtca gggctggc gttgggtca gatggcaagc agaaaagggtt ggataaaagaa
 1801 ttctttcttc tcttcactgt gttggatgaa aacaagagct ggtacagcaa tgccaatcaa
 1861 gcagctgcta tggatgtt ccgactgtt tcagaggata ttgagggctt ccaagactcc
 1921 aatcgatgc atgcaattaa tgggtttctg ttctctaacc tgcccaggtt ggacatgtgc
 1981 aagggtgaca cagtgccctg gcacctgtc ggcctggca cagagactga tgtgc
 2041 gtcataatggcc agggcaacac tgcgttgc cagggcatgaa ggaagggtgc agctatgctc
 2101 ttccctata ccttgcata ggcattcatg cagccgtaca accttgggac attttagatt
 2161 tattggcagg caggcagcc tgcgagaagca gggatgaggg caatctataa tgtctcc
 2221 tgtccctggcc accaaggccac ccctcgccaa cgctaccaag ctgcaagaat ctactatc
 2281 atggcagaag aagtagagtg ggactatgtc cctgaccggaa gtcggaaacg ggaatggcac
 2341 aaccagtctg agaaggacag ttatggttac atttgcata gcaacaagga tgggctctg
 2401 gttccagat acaagaaagc tgcgttgc gaaatactg atggatcatt caggatcc
 2461 cggccaaaggat ctgaccaga agaacactt ggaatctgg gtcacttat caaaggtaa
 2521 gttgggtgata tcctgactgt ggtattcaag aataatgcca gccgccccata ctctgtgc
 2581 gtcataatggag tgcgttgc tactactgtc tggccactgg ctgctgagcc tggtgagg
 2641 gtcacttatac agtggaaacat cccagagagg tctggccctg gcccataatgaa ctctgtt
 2701 gttccctggca tctatttgc tgcgttgc cccatcaagg acatgtatag tggccctgg

2761 gggcccttgg ctatctgcca aaaggcccac ctggagcccc atggaggacc gaggacatg
 2821 gatcgggaat ttgcattgtt gttcttgatt ttttatgaaa ataagtctt gtatttggag
 2881 gaaaatgtgg caacccatgg gtcccaggat ccaggcagta ttaacctaca ggatgaaact
 2941 ttcttgaga gcaataaaaat gcatgcaatc aatggaaac tctatgccaa ccttaggggt
 3001 cttaccatgt accaaggaga acgagtggcc tggtacatgc tggccatggg ccaagatgtg
 3061 gatctacaca ccatccactt tcatgcagag agttccctt atcggaatgg cgagaactac
 3121 cgggcagatg tggggatct gttcccaagg acttttgagg ttgtggagat ggtggccagc
 3181 aaccctggga catggctgat gcactgcccgt gtgactgacc atgtccatgc tggcatggag
 3241 acccttctca ctgtttttc tcgaacagaa cacttaagcc ctctcaccgt catcacaaaa
 3301 gagactgaaa aagcagtgcc cccccagagac attgaagaag gcaatgtgaa gatgtgggc
 3361 atgcagatcc ccataaaagaa tggatgttctg ctggccctgt ttttgggttc cattagtgtc
 3421 acccttctgc tcgttggatct ggctcttggg ggagtgggtt ggtaccaaca tcgacagaga
 3481 aagctacgac gcaataggag gtccatcctg gatgacagct tcaagcttct gtcttcaaa
 3541 cagtaacatc tggagcctgg agatatcctc aggaagcaca tctgttagtgc actcccagca
 3601 ggccatggac tagtcaactaa cccccacactc aaaggggcat ggggtgtgga gaagcagaag
 3661 gagcaatcaa gcttatctgg atatttctt ctttattttt tttacatgga aataatatga
 3721 tttcaacttt tcttagttt ctttgctca cgtggggcacc tggcaactaag ggagtacctt
 3781 attatccatc atcgaatttca acagacta cattatattt ctttctgaca ctttgaaggt
 3841 attgaaatttt ctagaaatgt atcccttcata caaagttagag accaagagaa aaactcattt
 3901 attgggtttc tacttcttc aaggactcag gaaatttcac tttgaactga ggccaagtga
 3961 gctgttaaga taacccacac taaaactaaa ggctaagaat ataggcttga tggaaaattt
 4021 aaggtaggct gagtattttttt aatccaaattt gaattttgtat ttccttggc agtgaactac
 4081 tttgaagaag tggtaatgg gttgttgcctt ccatgagcat gtacaacccctc tggagctaga
 4141 agctccctcag gaaagccagt ttcctcaatgtt cttaacctgt ggcactgaaa ggaatgttga
 4201 gttaccttctt catgttttag acagcaaaacc ctatccatttta aagtacttgt tagaacactg

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
тиопурин-S-метилтрансфераза	TPMT	NM_000367	9

1 gcgggcggag gcggggcgcg gagaagtggc ggaggtggaa gcggaggcgat acccccccct
 61 ggggacgtca ttgggtggcg aggcaatggc cgcaaccag ctgtaaacgaa ggcacggaaag
 121 acatatgtttt gtgagacaaa ggtgtctctg aaactatggaa tggtaacaaga acttcacttg
 181 acattgaaga gtactcgat actgaggatc agaaaaacca agtactaact ctggaaagaaat
 241 ggcaagacaa gtgggtgaac ggcaagactg ctttcatca ggaacaagga catagctat
 301 taaagaagca tttagatact ttcccttaaag gcaagagtgg actgagggtt tttttccct
 361 tttgcggaaa agcggtttagt atgaaatgtt ttgcagaccg gggacacagt gtatgtgg
 421 tggaaatcag tgaacttggg atacaagaat ttttacaga gcagaatctt tcttactcag
 481 aagaaccaat caccggaaattt ccttggaaacca aagtattttt gaggcttcg gggAACATT
 541 cattgtactg ttgcagtatttttgcatttcc caggacaaa tattggcaaa tttgacatga
 601 tttggatag aggacatta ttgcattca atccaggatc tgcacatgc tatgcagata
 661 caatgttttcccttgggaa aagaatttc agtacccctt gtgtgttctt tcttactc
 721 caactaaaca tccagggtcca ccattttatg ttccacatgc tggaaatttggaa aggttgg
 781 gtaaaaatatg caatatacgt tggatgttggaa aggttgc ttttggaaagaa cgacataaaaa
 841 gttggggat tgactgtctt tttggaaaatg tataatctact tacagaaaaag taaaatgagac
 901 atagataaaa taaaatcaca ctgacatgtt tttggaaat tggaaattt gctaaagcct
 961 gaaaatgtaa tggatgttggaaattt tttataaattt atatgtataga tctttactaa
 1021 aatggctttt tagttaaaggc cattttttttt ttctaaaaaaa gttttggaaag aaaaagatgt
 1081 aactaaactt ttaaaggatgc ttcccttggag aggagattat gatgtggaaag attatgccta
 1141 tggatgtctgc agatttgcag atatttacc aatcaggatc tggttacccgtt acaattaaaa
 1201 aatatttca aatgcataatc catattaaat ataatcaca cagaaaaact ggcatttt
 1261 ttgttttttgc tttttggatgttggatgttggcc tttttggcc caacccatggg tgcaatgg
 1321 caatctcagg tcactgcaac ctctgcctcc caggatcagg tgatctccctt gcctcagg
 1381 cctgaggatgc tggattaca ggtgtgcggcc accacggccca gcttattttt ttttttt
 1441 gtagagacag ggtttccatca tggatgttgc gctgatctgc agtcctgcac ctcaggatgt
 1501 ctacccacccctt ccgcctccca aagtgcggg attacaggcg tgagccactg cacctggcct
 1561 gacattttttt atgaaattttt gttttttttt gggatgttggaaagggatgttggaaaggg

1621 tggtccaaa agttatataa aagatttagtt tttactataa acccttgct tttactcaga
 1681 tcctagcatc cctttcaca tggtttcac atgtatataa cagaatcaag aaacaattt
 1741 taattaaaca atctgtaca gaatcaagaa acaaatacat ttaattaaa caatctatat
 1801 ggaacaaaca ttcccaaatt ctaagaataa attttctt aagtttctc tgagttggc
 1861 aatttgtgtt tttataatt taatctgtt aaatcatcag gtcttataaa atataatgt
 1921 cttagagctg gattcatggc tggttattat gaaaggtagt atttctcagt tcttcattaa
 1981 ccacattttg ttatatacaga cagtcctcta taactctgtc ctacccaaca actaaatgg
 2041 ttagattgtt tagctcatgt taataggatg gttgttattt ataaaaaaacg agttacgtgt
 2101 gtgtgtcac gcatgcacgc acatgtgtc gcttaaagggt tgtaatgca aggttgggg
 2161 tccccttaa cactggtaa agctacgta ctctccccag agatatgtct tgcagccctc
 2221 tctagttccc cttggcctgc atgtacaaac ttctacccta gaagctctt gccatcgatg
 2281 tattctaata gattgttaag gctattaatt tgaagcaact ccttgcac agtgatttt
 2341 gcttcctcga gacctgctcc cagtcgatac tgcgtggcttc agaagccatg actcccaac
 2401 tctgcctgta tcacccgggt aatggacaaac taacccgac tggaccaaca caattctctc
 2461 cagagacttt tgatttact tttatgtaga gacagggtct cacttgggtt cccacgctga
 2521 tggtgaactt gacgtgaggc ctcagcgtt cctctgtct tggccacca aagtgttag
 2581 attacaggtt tgagccattt cgctggccct cttcataggc tttggactt gggatagaa
 2641 aagcaacccc gtctctacta aaaataaaaaa aaaattagcc aggctgtggc gcacgtgcct
 2701 gtaatcccaag ctacttggga ggctgaggca ggagaatcac ttgaacccat gaggccggagg
 2761 ttgcagttagt ctgagatcat gccactgcac gcaagcctgg gcaacagagc aagactctgt
 2821 ctcaaaagaa agaaaaaaagaa aaaaaaaaaa agaaaggcaa gttgactgt gaaaggggaa
 2881 tctgtgtacg ccttggagct gtggggcagc cacattccag cacatggatc tgagaaacag
 2941 aacgctgtatc tgcagaaaaa gatgagaacc aaagagaggc cacctgcgtc ctgggtccat
 3001 tttcatctc cctgaagccc agctgcccag ggtggggaga aacaccctgt gtccatggga
 3061 tagagtctt tcccttgca gttgtccca aagaatctt aatacaaaatg agatatcctt
 3121 aggttagttga tcatttatgt aatatgttc ttcaactgggg aataactgact tcctaaaatc
 3181 tcaagatgga agatatacca catgtaaattt attttagagc aattaaatttgg tttcaggat
 3241 tttccaaaaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
плакофилин-3	PKP3	NM_007183	10

1 ggccctcgagg gacaggacgt gaagatagtt gggttggag gggccggcca ggcccaaggcc
 61 cgggtggaccc gcccggatgc aggacggtaa cttectgctg tggccctgc agcctgaggc
 121 cggcgtgtgc tccctggcgc tggccctgtc cctgcagctg gacccgggg ggcggcggagg
 181 gccggaggcc gagcggctgc gggcagcccg cgtccaggag caggtcccgcc cccgcctt
 241 gcagctggga cagcagccgc ggcacaacgg ggccgctgag cccgagccctg agggccagac
 301 tgccagaggc acatccagg ggcagtacca caccctgcag gctggcttca gctctcgctc
 361 tcagggcctg agtggggaca agacctcggtt cttccggccc atgcacaagc cggcctacag
 421 cccagccccc tggccctccc gtcggccgt ggatctgagc tgcaatcgga ggctgagttc
 481 agcccacaac gggggcagcg cctttggggc cgctgggtac ggggggtgccc agcccacccc
 541 tccccatggcc accaggcccg tgccttcca tgagcgggtt ggggttggga gccggggccga
 601 ctatgacaca ctctccctgc gtcgctgcg gctggggccc gggggccctgg acgaccgctt
 661 cagcctgggt tctgagcagc tggagccgc ggcacccctcc acctacaggg ctttgcgtt
 721 cgagcgcacag gccagcttca gtcggcccg ggcagggggg ctggactggc ccgaggccac
 781 tgaggttccc cggagccgga ccatccgtgc ccctggcggtt cggaccctgc agcgatttca
 841 gagcagccac cggagccgcg gggtaggggg ggcagtgcgg gggggccgtcc tggagccagt
 901 ggctcgagcg ccattctgtc gcaagccttgc cctcagccgt gctgactcg gccacccgtt
 961 ggacgtgcacat gggtaaca gtcgggtt ccacccgaaacc ctgcagagac tcagcagccg
 1021 ttttgatgac attgacccatc ctcagcgtt caagtacccat atggctttag accccaaccc
 1081 gcaggtgtcg ggagccgc acatccagca caagtgcgtac agcgatgcag ccgccaagaa
 1141 gcaggcccgc agccttcagg cctgtccat gctgggttcaag ctcttcaacc acgccaacca
 1201 ggaagtgcac cggccatgcac caggtgcacat ggcacccatc atctacgaca acgctgacaa
 1261 caagctggcc ctggggagg agaacggat cttcgagctg ctggacac tgcggagca
 1321 ggatgtatgtt cttcgcaaaa atgtcacagg gatcctgtgg aacccatccat ccagcggacca
 1381 cctgaaggac cgcctggcca gagacacgctt ggagcagctc acagacccatgg tggtgagccc

1441 cctgtcgggg gctggggggtc ccccccctcat ccagcagaac gcctcgagg aggagatctt
 1501 ctacaacgcc accgggtttcc tcaggaacct cagetcagcc tctcaggcca ctcgcacaa
 1561 gatgcgggag tgccacgggc tgggtggacgc cctggtcacc tctatcaacc acggcctgg
 1621 cgcgggaaa tgcgaggaca agagcgttga gaacgcggtg tgcgtcctgc ggaacctgtc
 1681 ctaccgcctc tacgacgaga tgccgcgtc cgcgtcagc cggctggagg gtcgcggccg
 1741 cagggacactg gcggggggcgc cgccgggaga ggtcgtggc tgcttcacgc cgtagagccg
 1801 gcggctgcgc gagctgcccc tgcgcgcga tgcgtcacc ttgcggagg tgcgttgc
 1861 ccccaaggcc ctcgagtggc tggggagcc ccagatgtg gggctgtaca accggctgtc
 1921 gcagcgtc gactcaacc ggcacacgac ggaggcggcc gcccggcgc tgcagaacat
 1981 cacggcaggc gaccgcagg ggggggggt gctgagccgc ctggccctgg agcaggagcg
 2041 tattctgaac cccctgttag accgtgtcag gaccgcgcac caccaccagg tgcgtcact
 2101 gactggcctc atccgaaacc tgcgtcgaa cgcttaggaac aaggacgaga tgcgttgc
 2161 ggtgggtgagc cactgtatcg agaactgtcc gggcagcgtg ggtgagaact cggcccccgc
 2221 cgaggtgtcgt gtaacatca tagctgtct caacaacccgt gtgggtggcca gcccattcgc
 2281 tgcccgagac ctgtgttgc ttgacggact ccgaaagctc atcttcataca agaagaagcg
 2341 ggacagcccc gacagtggaa agtccctccg ggcacatcc agcctctgg ccaactgtg
 2401 gcagttacaac aagttccacc gtgactttcc ggcgaaggc tattcgaagg aggacttc
 2461 gggcccatag gtgaagcctt ctggaggaga aggtgacgtg gcccagcgtc caaggacag
 2521 actcagctcc aggtgtcttgc gcagccacg cttggaggaga aggttaatga cggaggggcc
 2581 cctcgctggg gcccctgtgt gcatcttga ggttctggg ccaccaggag gggcagggtc
 2641 ttatagctgg ggacttggct tccgcaggc aggggtgggg gcagggtctc aggctgtct
 2701 ggtgtatggg gtgggtaccc agtcacatttgc agtggagggtt ggggtggctg tggctggca
 2761 gatctttggg atagccagca ctggaaataa agatggccat gaacagtcaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
УДФ-Н-ацетил-альфа-D-галактозамин:полипептид N-ацетилгалактозаминалтрансфераза 5 (GalNAc-T5)	GALNT5	NM_014568	11

1 agtgtttatc agaacttagc caggccacg caagcaggca cagatgtct gctatgaaat
 61 gccacgcagg cagagactga caagcggtag gaactgagct ttcccttgg actgtgttt
 121 cctgtctgt tcaggggagg gggtcactt ctggcaactc tgctgtgtct gctgtgtct
 181 ctgctacttc agtttccctc ccactcaagg taagcaggct aaggaggggc aggctgttag
 241 ggaaaacttt gtaccatgaa caggatccga aagttttcc gaggaaatgtgg gcgagtctt
 301 gcatttatct ttgttagcttc tgcgtatcttgc ctcccttttgc acatggcagc tctccgcctc
 361 tcattcagtg agatcaaacac tcgggtcattc aagggaaagaca ttgtgaggag ggagcggata
 421 ggattcagag ttcaagccaga ccaaggaaaa atttttaca gcagcataaa agagatgaaa
 481 cctccctaa gggacatgg gaaaggggca tggggcaaag agaatgttag aaaaacttag
 541 gagagtgtgc tcaaggttga ggtggacttg gacccaaaccc agaggaaag aaaaatgcag
 601 aatccctgg gaaggggcaa ggttgtccg ttgtggcattc ctgcacatct gcagaccctc
 661 cctgtgactc ctaacaagca gaagacagac gggagaggca ccaaaccctga agcctcttct
 721 caccaggggc caccaaagca aacgcacatct cagggggctc caaagacccctc attcatagca
 781 gcaaaaaggaa ctcaggtatc caaaatatca gtacacatgg gacgtgtcag tttaaaacag
 841 gagcccccga agagtcatag tcccagcagt gacacatcaa aactagcagc taaaaggac
 901 ttgaatgtga ccatcagtct tagtactgtat agaccaaagc agcgtatcaca ggcagtagca
 961 aacgcagaggc cacaccctgc cagcacagca gtggcgaagt ctggggaaagc catggccta
 1021 aacaaaacta agactcagag caaagaatgc aatgcaataa aacacaaaagc caatacgt
 1081 cttcccttttc ctaagttcac tgcgtatca aatgcgtttaa ggaagcaatc tattaatgag
 1141 acaccccttgg gaagtttgc aaaggatgtat gggctcatgg gaagaaaactc
 1201 aatttctctg aaagccatct tgcgttata accaaagagg aagagcaaaa ggcagacccc
 1261 aaagaggctc ctaattctaa aaccaaaaaca atatttctta aagtatttggg taaaagccaa
 1321 agtaaacaaca tttccagggaa tagaagtggat atgtttctt cttcaacttgc tccacataga
 1381 gtgccactgt cccaaactaa ccatgctta actggaggc tagagccagc aaaaatcaac
 1441 ataactgcca aagcccccctc tacagaatac aaccagagtc atataaaaagc cttttacct

1501 gaagacagtg gaacgcacca ggtgttaaga attgatgtga cacttctcc aagggacccc
 1561 aaagctccag ggcagtttg gcgtcctgta gttgtcccc atggaaagga gaaggaggca
 1621 gaaaagaagat gaaaaagaagg aaacttcaat gtctaccta gcgatttgat cccagtggat
 1681 agagccattg aagacaccag acctgctgga tgcagagc agctagttca caataaacctc
 1741 ccaaccacca gtgtcatcat gtgtttgtg gatgaagtgt ggtccactct cctgagatct
 1801 gttcacagtg tcatcaatcg ctctcctcca cacccatca aggagattct gctgttagat
 1861 gacttcagca ccaaagacta tctaaaagat aatttgata aatacatgtc ccagttcca
 1921 aaagttcgga ttottcgcct caaagagaga catggctta taaggccag gctggcagga
 1981 gcacagaatg caacaggtga tgcgttgcata ttttagatt ctcatgtgga atgtaacgtt
 2041 ggttgggtgg aaccttctt gaaaaagat tatttaagta gaaagaaaat ggcctgtcca
 2101 gtaatcgaag tcatcaatga taaggatatg agttacatga cagtggataa ctttcaaaga
 2161 ggcattttg tggggcccat gaactttgtg tggagaacaa ttccctccaga tgcattgca
 2221 aaaaacagaa ttaaagaaac tgataacaata aggtgcctg tcatggctgg tggattgttt
 2281 tctattgaca aaagttactt tttgaactt ggaacatacg accctggcct tgatgtttgg
 2341 ggtggggaaa atatggagct ctcattcaag gtgtggatgt gtgggtggta aattgagatc
 2401 attccctgtc cccgagtgccg ccatatattc agaaatgaca atccatattc cttccccaaa
 2461 gaccggatga agacagtggc gcggaaacttgcgtggggttgcggaggtctg gctggatgag
 2521 tataaggcgc tgcgttatgg ccacggagac cacccatcg accaagggtc agatgttggc
 2581 aacctcaccac agcaaaggga gctgcgaag aactgaagt gcaaaatgtt caaatggtac
 2641 ttggagaatg tcttcctgta cttaaaggcttgcgtggagcttgcgttaggg tgcatttatt
 2701 aatgtggctt tggtaaatatg cattttccatt gaaaacacta cagtcattct ggaagactgc
 2761 gatggggcga aagagcttca acaatttaat tacacctgtt taagacttat taaatgtgga
 2821 gaatgggtta tagccccat ccctgataaa ggagccgtaa ggctgcaccc ttgtgataa
 2881 agaaacaaaag ggctaaaatg gctgcataaa tcaacatcg tcttcatcc agaactggtg
 2941 aatcacattt ttttggaaa caatcagcaaa ttattatgt tggaaaggaaa tttttctcaa
 3001 aagatcctga aagtagctgc ctgtgacccat gtaagccat atcaaaaatg gaaatttgaa
 3061 aaatattatg aagcctgaag tgtaactgtat gttttat agtaaaacccca taaaataactg
 3121 tgaaaataac a

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
кальмодулин-подобный белок 4	CALML4	NM_033429	12

1 ggggctgagg gtggagagag gaagggaaagg aaaaaaggg gagccttcctt ggcgggttga
 61 accggcacta agggcctca ctccaagccc cccggggcccttgggg ctggagaccc
 121 ggctcagggc cttccaccac cttaaagtc ctcagaaggt gggaaactgaa ctggcacagg
 181 atgggaaccg gctgtgcgtt ggcacttgc ttttgcgc tgcctgttaa ttcaagctgtt
 241 gaggaaactg aggacacagac tgaggtgaa tgattcgcca gtcactcagc aagtcagcag
 301 acggggagga ctgaatccca gcctgagagc accgaagctt gtatccctgc aataccgagc
 361 cccaaagctcg cgagccccgg tgcccatctc tgagtttaggc cgtcttgaa gggttccctt
 421 cttccatcaa gatgggtgtt gaggagcctt caatacgacc cgggggtttaa agtgtccaa
 481 tcttagtaggg gcctgtatggc atcccccccg agtccccggagagagaga agaccccttc
 541 ctggagtcga gggctcccgga agaaaacac tggcattttgtt ccctttgtt cggcttctgg
 601 aggcagagac tctgagccca gggagggct tctgcagccc catttcctca aaaatccaac
 661 ctggcccggtt ggcgggtcat gagctgtgtt cagaagactg gaatctgacc ctggtggcgt
 721 cggccccagt ctccatggca gccgagcatt tattacccgg gcctccaccc agcttggcag
 781 acttttagact tgaggctgga gggaaaggaa ctgaacgcgg ttctgggagc agcaagccca
 841 cggtagcag ccggggcccc agaatggca agttcttc ccaagaccaa attaatgagt
 901 acaaggaatg cttccctgt tatgacaagc agcagaggggg gaagataaaa gccacccgacc
 961 tcatggggc catgagggtgc ctggggggca gcccgcaccc agggggaggtt cagcggcacc
 1021 tgcagaccca cgggatagac gggaaatgggg agctggattt ctccactttt ctgaccatta
 1081 tgcacatgca aataaaaacaa gaagacccaa agaaagaaaat tcttcttagcc atgtgtatgg
 1141 tggacaagga gggaaaggat tacgtcatgg cgtccgaccc tgggtcaaaa ctcacgagtc
 1201 tgggggagaa gctcaccac aagggaaatggg atgatctttt cagggaaagca gatatcgaac
 1261 ccaatggca agtgaagttt gatgaattt tccacaagat cacccttcctt ggacgggact
 1321 attgaaggag gagaatggga gagcctcccc tggggctgaa aacttggagc aattatattt
 1381 ttttaaaaag tggtttttc acttgggaga gatggcaaac acagtggagc gacaacatta

1441 cccaaactata gaagagaggc taactagcaa caataataga tgatttcagc catggtatga
 1501 gtagatctt aataaaaagat ttgtattgtat tttattaact accgtgagtc cggcccttgc
 1561 aagcatggaa ggagcctgctg gtttggagtc tggcctgggt tccagtctg gctctgctgc
 1621 ttcccactgt gactttggc aaatcatttc actcctcaaa gccccccac acaagctgga
 1681 ttcccacttc ttacctcatg gagcctgtt gagaaggatt gagctgatga cttaaaggca
 1741 atcttaccaag agacttattc tgtatttggg ggctagaacc atcttcataa tttccaagat
 1801 tttccaagat gaagccagt gtagctgaga agcagcaatg aacagaaaagc tgtaacactt
 1861 atgacaacaa ttcttgactg gccagagggc cattacaaa ttcttcattt catctcaaca
 1921 gatatagtga catagctcag gctattcatt cataaaacaca gagtgttagag tgaaaacact
 1981 agagtaaaaa cacatgtac aatgaggcag catcagctga gagcaggaag agcgtatctac
 2041 tttacacccc acaccaaagg aaaccagatg tgtagctgta aatttgactgg ctttgcagag
 2101 ctcaagaagg gggcttccaa tgctgtgaga attccgagct gttccctggg ctctgttaac
 2161 aggagagag gtcccggtt ggtctgtca agtggccac actggtcatt gcctaagcc
 2221 acetccccag gacttacgaa gagaatataa gggatgtaaac cagcaatggc cagggtaaca
 2281 cagccctgaa aaacagtatg aggagcaact ggcttctgg gagtccatcc agctggagtg
 2341 gctttgactg agttacacag ctagaagggt ccaggttgg gctgccagag attcagaggt
 2401 gccatacact tggctaaatct ggatcattcg tagtgcac gacgtctaa aaggctgga
 2461 gtaccacacc aacacaggtt ggggtgcagg gcttcagaatgaaatgggatgtaaac
 2521 tggatcaaaa gtgggttctc tgggctgtgg cttttgtctag tagtaccaca gtggctaaag
 2581 tagaagaaaaa ccaaataatcaa tgggatgtgt cttttggag gatgtacaag acacaaatct
 2641 ttcacttaggc accggggcaca gggaaaactg cagggaaacaa gagttgtatg gttagtcaaa
 2701 ctgtctcaac gatgtgtgtt ggcttcagac ccaaacaagg ccctgaggaa ggagactctc
 2761 atttcccaa gcataactgc aaggagagga ggaattccta ggagccaaag agtttgtgg
 2821 ggtgaggta aataaatggc ccaaataatgc acttaggtaa gttgtgacca tctgctggg
 2881 aagcccaatgtt ccacacatgt taggagcaga tggtttgtgg ggtctgaggat ttacagatt
 2941 tggctgcctt aagaatacaa aaacagaaat gcagaatttc tggggctgtct cctaggacca
 3001 gaacaagtga agggctctgg tgcttaaact tcattacatt catggtaaat ccaccagagg
 3061 gcccggtaga tgctggcccc gccgagagaa ctgctgtcac tttcaggcaaa agctcaaaagg
 3121 tccttagggcc acagttcttt tgagctccatg tcatggacat taggaagtaa atcctgcaca
 3181 gccaacctgg aataaccaaag attagatggg agatagatac caatgatattt gatggcacag
 3241 gaagagcaag ttctggatatt aataaatgtt ggtactttcc gtcaagctt ttctatgtct
 3301 atatttatca ctgaatagtc ccagtatgtt tttaaagcaaa gttttatgaa tctcatttgc
 3361 ctaacaggaa tctgaaatatt aacttgc当地 aaacacacag ttgggtgtga atggcatta
 3421 gaacctgggg ctctcttca cggactccct gtcattaaag ggattcagtg gtccagagtc
 3481 taagatctta ttaagtgtttt gattcaaaacc tctaccggag gaaggctgt taccttactc
 3541 ctggctctgg tttcaagctc attcctgaaa ttccagctgg tttctctagc acctagtgtt
 3601 gtttacaaga agggcacggt gctcttagca ttcaaactgc agataactaaa cagatgtgt
 3661 gatttattaa agagtttagcc atatttcaac aagaaaaggaa aatgatggct atattcatta
 3721 cttacctcaa agcatgtgc aagaaaattt gtttagttact tgcattgtt tgaatctct
 3781 ggatgaaagg tgctttggaa gcacaaacca ttatcacttg tctcataggg attgtcccct
 3841 tgaacatcca gcaatgttat tttacagaag acaaattaac tgaaggctt tctttattt
 3901 catctaaaga gctctacata aacaggttac attcaatagg taaacaattt tttccaatg
 3961 catgtataaa atatttcac ttggtacttt tatacaaact gacattgtct actatacatt
 4021 tttaaaagcc attttactgg ttggcatgc ggtatggaaa ttctaaagaga gaaagttta
 4081 aggcaatgaa tcacagattt aagttcatgg aattttatgtt aactttatct gtttatgtac
 4141 attttccct ttgttaaaca attaacagca gcacactctg ggaccaccag ctattttccc
 4201 tctcttctg aaatctaagc ttgttattt attaaaaaaac agaattcaac atctattgt
 4261 aaaacaaaat tcttactaaa ataatttcaa atgtcttta aaaagtctg aagatcttga
 4321 aagttttatg ttgttaaataat taaaattgtc taaaaaaatg ctctttccac attaatttag
 4381 ttaggatata ttctcactcc atttcagaca ctgtactcaa aggaaaatct gccaagaat
 4441 ccgatttttc agagcttacg tgaatcttc ctcagtaaag atacagaatt gtgtatcatgt
 4501 ctaaataattt agtaaagcaa tttaatgtt caaaatgtc aaccaagatgat ggcattggttc
 4561 tggttcagat tttttttttt taagatgtat ccaataacac tcacgaagta attaaaagcc
 4621 actttaaccc tgctaaaaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
УДФ-N-ацетил-альфа-D-галактозамин:полипептид N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 12 (GalNAc-T12)	GALNT12	AK024865	13

1 cattttataa tgaaggcctgg tcaactctcc ttoggacagt ttacagtgtc cttgagacat
 61 cccccggatat cctgcttagaa gaagtgtatcc ttgttagatga ctacagtgtat agagagcacc
 121 tgaaggagcg cttggccaat gagctttcg gactgcccgg agtgcgcctg atccgcgc
 181 acaagagaga gggcctggtg cgagccggc tgctggggc gtctgcggcg aggggcgatg
 241 ttctgacctt cctggactgt cactgtgagt gccacgaagg gtggctggag ccgctgctgc
 301 agaggatcca tgaagaggag tcggcagtgg tggcccggt gattgtatgt atcgacttgg
 361 acacccctcga atacctgggg aactccgggg agccccagat cggcggttc gactggaggc
 421 tgggtttcac gtggcacaca gttcctgaga gggagaggat acggatgcaaa tccccgtcg
 481 atgtcatcg gtctccaaca atggctggtg ggctgtttgc tgtgagtaag aaatattttg
 541 aatatctggg gtcttatgtat acaggaatgg aagtttgggg aggagaaaaac ctcaatttt
 601 cctttagat ctggcagtgt ggtgggggtt tggaaacaca cccatgttcc catgttggcc
 661 atgtttttcc caagcaagct ccctactccc gcaacaaggc tctggccaaac agtggcgtg
 721 cagctgaagt atggatggat gaatttaaag agctctacta ccacgcac cccctgtccc
 781 gcttggacc ttttggggat gtgacagaga ggaagcaggt ccgggacaag ctccagtgt
 841 aagacttcaa gtggttcttg gagactgtgt atccagaact gcatgtgcct gaggacaggc
 901 ctggcttctt cggatgtctc cagaacaaag gactaacaga ctactgcctt gactataacc
 961 ctcccgatga aaaccagatt gtgggacacc aggtcatttct gtacccctgt catggatgg
 1021 gccagaatca gttttcgg tacacgtccc agaaaagaaat acgtataac acccaccaggc
 1081 ctgagggtctg cattgctgtg gaagcagggaa tggataccct tatcatgtat ctctgcgaag
 1141 aaactgcccc agagaatcag aagttcatct tgcaggagga tggatcttta tticacgaac
 1201 agtccaagaa atgtgtccag gctgcgagga aggagtctg tgacagtttgc ttccactct
 1261 tacggagactg caccactcg gatcatcaga aatggtttcaaaagagcgc atgttatgaa
 1321 gcctcggtgt tcaaggagcc catcgaagga gactgtggag ccaggactct gccaacaaa
 1381 gacttagcta agcgtgacc agaaccacc aaaaactagg ctgcattgtt ttgaagaggc
 1441 aatcatttttgc ccatggatgt aagttgttttggatttaga aaaatgtgaa taagctttgt
 1501 acttatttttgc aagacttttgc aatgttccaa aataccctt tttcaaaagg gtaatcgtaa
 1561 gatgttaacc cttggatattt aaaaaatattt aacccatttttataatcc tcaagatgt
 1621 tattttacag tcgtgccttt tactctcattt agaaaaaaat attaaagattt tattttggta
 1681 tttacaagaa ttcccaggta cgaagatatac tgcattgggtt gaaatcaggat tcaagcaac
 1741 tactttgcattttaactgataa tacctcgatc gcccgggtt aagtttccca gtaatagag
 1801 actgtcaacta ggaacattgtt attgattttt tcaggtcattt gagatcttctt agatgtattt
 1861 taaaaaagaat gctttttgtt tatgtgttgc taccacagttt aacactccat aatgttcatg
 1921 tcagccaaag aggactaacc aaagctgaaa tctcagagaa caatttgcatt tactaagctg
 1981 agtcaacttgc agagcgaact tctaacaatg ccgcactgtt gttggctgg ttctaccact
 2041 atgactttaa aacatgttta tatcattttt aattttttagt atacggatgt gtcagggaga
 2101 aatgtatgt tctatatgaa attccctttt caagttgtt cattaataac agtttataat
 2161 ttaaatcagc gtttagagttt gtgtctgtc aactgtgtt gaaattttc tggatatttgc
 2221 tgattttgttgc atgatcccag accaacccttgc agatttgtc aacctgatca agtcaatatg
 2281 aatgataaaaa aagatgtgag

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
тиамин-пирофосфоркиназа 1	TPK1	NM_022445	14

1 aaggctcctc agcccgacgcg ccggcggctcg atcgccgttag ctcccgccagc ctgcgcatttc
 61 cagtctgtgg ctccttaccat ccattgttagg ccaataatcc gttatggagc atgcctttac
 121 cccgttggag cccctgcttt ccactggaa tttgaagtac tgccttgcattt ttcttaatca
 181 gcctttggac aactattttc gtcatctttt gaacaaagctt ctttaagag cctgtgc
 241 tggaggtgtcc aaccgcattat atgatatcac cgaaggagag agagaaagctt tttgcctga
 301 attcatcaat ggagactttt attctattatg gcctgaagtc agagaataact atgctactaa
 361 gggatgtgag ctcatttcaaa ctcctgatca agaccacact gactttacta agtgccttaa

421 aatgctccaa aagaagata g aaaaaaaga cttaaagggtt gatgtgatcg tgacactggg
 481 aggcccttgct gggcgtttt accagattat ggcacatctgtg aataaccttgt tccaagcgcac
 541 tcacatcaact cctttccaa ttataataat ccaagaggaa tcgctgatct acctgctcca
 601 accagggaaag cacaggttgc atgttagacac tggaatggag ggtgatttgt gtggccttat
 661 tcctgttggc cagccttgta tgcaggttac aaccacaggg ctcagaatggc acctcacaaa
 721 ttagtgcctt gctttggaa cattggtcag tacttccat acctacgacg ggtctgggt
 781 tgtgactgtg gaaactgacc acccacttct ctggaccatg gccatcaaaa gctaacctgt
 841 tgactggcat ccataagtgt gcctctgc tatctcattt ctcacaggat cattgctcaa
 901 caagaacgat tcacccgggt ttgcaagaat ctaaacctct cttagggaaag cccactgggt
 961 ttaaagatgt tagtgcctt tagtgccttataatacagg taacattata aatgacagat ctcacattta
 1021 tagtagtggg aaagatacat gctaagaag caaataagct ctattatatt cggttggAAC
 1081 ctaatggaa tcattccact atacaattca gtactgatta ttcttcattt attattaatc
 1141 attccattta tccttagaaaa ttgtttttaa tttgaatcag agaaaaactgt tgaggttct
 1201 ctggagttc agaacaatcc taaatgtcta acaacaaggg ctacccctga gtaccccttta
 1261 gtatttagtt tctgtatatg atatatatcttcttactg aaaaaaaaaatt cctttccat
 1321 tgggggttta gaagtgcacc aggtcactt gacccattttt ctgtctttgg tattgtctt
 1381 aataaaatcaa gaatcattga ccttaattttt aaaaaaaaaa ataggtatgg agcaataggt
 1441 ggaaagagaa atgtatgtgaa agataaaatgt tgattcgtgg agccctactc acacattaaac
 1501 ccccaatttc aaaagtaaga atgcaaaagt ctagaggggg taacagtctg catcatcattc
 1561 acaacccataaa tggagaaagc tgcgcaggaa aacttaagc ataaaaattt aattcgttt
 1621 tgacatcacct tagactgaaaa aactgttgg tcatccagaa gtgtattcat attaccagaa
 1681 aatgagtttgc tctatggggta tacatgaact tcatatacta aggagccctaa ctccaaagcc
 1741 tgcgttctca tcccagtctg atattcacct aagtttccgg accctttcc ttagctgtaa
 1801 aatggaaagcg gttggactga tgggtgttca ggttcttc cacactgaaa ttctaaatatt
 1861 tgacacttag cagtcatagg gctgataata cacacaggtt ctgacttagc ctaaaacaacc
 1921 tgggtgcattc aaatgttattt acctttctt tggtaaagaga ccatcttcttca tcttcttcc
 1981 acctttcttctt gttttatgaa accaactgtt gacataaaaa ccatgattga aggagaaccc
 2041 gtccaaacatg tttttagtac acaaattccct atgtgtctat aaaaaaagtg aaagtaactg
 2101 ttttcttctt ggtgttcatgatc cagtgttgc ctcagggttcttcttcttcttcttcttctt
 2161 agtggcccgc gtgattgtgg catttaagga gcagtgcccc atgtgactgt ggcattttcg
 2221 gcactttca ttactttctg ctgaccggaa agttgaggct tagctatgtt tccatcttca
 2281 gtttctt
 2341 tataatctgtg att
 2401 gttaccatgt ttaataatgtt gatacttata aaaaagaaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
дефензин, альфа 6, специфичный для клеток Панета	DEFA6	NM_001926	15

1 acacatctgc tcctgtctc tctcctccag cgacccttagc catgagaacc ctcaccatcc
 61 tcactgtgt tctcctctgt gcccctccagg ccaaggctga gccactccaa gctgaggatg
 121 atccactgca ggccaaaagct tatgaggctg atgcccagga gcagcgtggg gcaaatgacc
 181 aggactttgc cgtctctttt gcagaggatg caagctcaag tcttagagct ttggctcaa
 241 caagggtttt cacttgcatt tgcagaaggt cctgttattt aacagaatatt tcctatggaa
 301 cctgcactgt catgggtatt aaccacagat tctgtgcct ctgaggatg agaacagaga
 361 gaaatataattt cataatatttac ttatgtaccc agaaggaaac tgcgtgtgtt cccatacattt
 421 gccatcaact ttgttcttc atctcaata aagtccttcc agaaaaaaa aaaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
эпителиальный белок бета, пропадающий при неоплазии	EPLIN	NM_016357	16

1 gcgccttagta gagcgcgggg acctgtgaca gggctggtag cagcgcagag gaaaggcggc

3541 tatagagatt tagtttaat atttttaga gatgtaaaac attctgcttt cttagtctta
3601 cctagtctga aacatttta ttcaataaaag attttaatta aaatttgaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
белок 5 семейства хлорных внутриклеточных каналов 5	CLIC5	NM_016929	17

1 gacagtcgat gatccgtga cacctccggg cagccggca cttgttgc tc ccacgaccc
 61 ttgtcattcc cttAACCCGG ctTTCCCCGT ggCCCCCGC ctccTCCCGG ctTCGCTCCT
 121 tttcatgtga gcatctggga cactgatctc tcagACCCCG ctgctgggc tggagaatag
 181 atggTTTTGT gaaaaattaa acaccGCCTC gaaggaggac cccgctgggc agcggcagga
 241 ggcgcagagt ctggcccagg tgctgcagag gtggcgcctc cccggccgg gacggtagcc
 301 cccggcgcca acggcatgac agactccggc acagtaacg gggacgacag ggaccccgag
 361 atcgagactt ttgtgaaggc tggatcgat ggaaaagca tggcaactg tcctttct
 421 cagcgcctct tcatgatct ctggctggaa ggagtctgt tcaatgtcac cactgtggat
 481 ctgaaaagaa agccagctga cctgcacaac ctggccccc gcacgcaccc gcccTTCTG
 541 accttcaacg gggacgtgaa gacagacgta aataagatcg aggagttcot ggaggagacc
 601 ttgacccctg aaaagtaccc caaaactggc gcaaaacacc gggaaatccaa cacagcggc
 661 atcgacatct tttcaagtt ttctgcctac atcaaaaata ccaaggcagca gaacaatgt
 721 gotcttgaaa gaggccta ac caaggctcta aagaattgg atgactaccc taacacccct
 781 ctaccagagg agattgacgc caacacttgt gggaaagaca aggggtcccc ggcgaagt
 841 ctggatgggg atgagctgac cctggctgac tgcaatctgt tgcccaagct ccatgtggc
 901 aagattgtgg ccaagaaata ccgcacat gatatcccgg ctgagatgac aggcctgtgg
 961 cggtaacctca agaacgccta tgccctgtat gaggcacca acacctgtgc agctgacagt
 1021 gagatcgagt tggctacgc tgatgtcgcc aaacgcctca ggcgatctg agcacagcca
 1081 ttttgcggcc tcccccgtgc agaaggactc aaccactccc ctaagactcc agttcatag
 1141 actcctctgt atcaactgcct tgaggcgac tttttataat caagcctcat ctgtctggta
 1201 tcatgggaac tccagcctgc tatcttcat gaagtcagc accatccctg gctctctcac
 1261 ataggaatct agcagaaatg atagacacag tccaccttc ggcggccag cctgatctgg
 1321 gctcagcatg tttgggtca gtcagtgtt gagagccac atatggatt gccactagct
 1381 tttctgcca atatcaaaat accttctcag atgctttaga aacatgcac accaactcct
 1441 tttctaccct cctctccgtc catacctaca aggccaagga caaacgcctt cttcatcctt
 1501 cttagaaaga gatctattac cccattaggg gagacagaga gatgtaatgg aggagtaccg
 1561 agctggctat ggacttgggt gtctggcaaa cacagctca gtctcaactac ttctgacact
 1621 ctggttattt ggcactaagg gccagactgg aaagtcaactt gagacacatt ctcagttgt
 1681 tgcagtgcca ggaatgtgc gtcgtctgt ctgcgcaccc gcccctatgt gtccctggct
 1741 tccatggcgt ccaggccctg ccagaaaagg aaatggcat gcaattctaa actgcagtg
 1801 ctggatgggg aggaggagggg agcagtgtt atgcääaat acccacgggg ttaccaggc
 1861 atgggggtt cttgtttagg agtagttt tcagaggtga ttacaggccct gggtttact
 1921 gtgttacca atgagtgggt tttagctat gagaatggg atgggagtgg gaggaggaga
 1981 gatgggtgaa gacaaagag ttcttatga gcctcgatgt tccctggtaa acttttaaaa
 2041 aggccttctc tcatgatcta agtcttggac tggccatc atgttaactgc taaccttaca
 2101 gtaaaaaccc aagaatgggt caaaaatgtc ttcccaagctt ctccaagctg cttctggaaat
 2161 gcaggctgt cggtgggt ctctccagca gctgtctctg cctgattcaa ctgtagcctg
 2221 taatgggtaa aagccacatt taggaggtgg tctgatcata gaacacctta ggaagaaaatg
 2281 ccatgagact ttctgactag gaaaccatgt gtttgaact tgaagaaaaa tgttagaccca
 2341 tctgggttaa ttttccatca atctgactca actgccaggt gaaaaaaaaa agggaaaaatt
 2401 tttaagctaa tatttcaactc ttttgcatt ctcccttaatg ttcatctccct aaaaagctta
 2461 cccagcctga gcttggggac ctgtgcagag gaaactaaga aaaaatgcact catcaactcc
 2521 ttctcccagt gaacgcccgg tgagaaaatc cattgcccac aggccttac cttcaacaat
 2581 ccccccctta tagtggcgc tggtaaagg tgaggctccc aagtgtggaa aagccctgg
 2641 acttggctca ttctcagca agggcaggat agcacgggtc cttccatag aaatataac
 2701 aaattctaac ccaagcaatc cctggaccta cctgcctcca gggatctctg aagaaaaaaa
 2761 gtaaccctt gatcaaata gaggagagga agcaggaggt ctccctagac ccattgagga

2821 agaggaactt ttcgttggg acactttata agccctgagaa agctttgaaa aggcggaaatg
2881 agttgattca ttccacccctc aaaaggaacc ttcccgaggc cccctggaaa ttgtgcctg
2941 gagatgttta acaaggagaa ctggtagga aagagtccctt ttttactgtt gggaaaagcc
3001 ccaaactggc ctccctgggg atgagggctg aaatgatccc gaaggcctt taatttagt
3061 gaaatccctgc tgtactcaga aatccctccc cgaatttaca gcacaggcag gatgaccta
3121 gaggcagttt acttccctga gaccacagt tgggctgtt tggaaacaca tctgtgaatc
3181 atagccaatt gccacagaga aaacagaacc aagcctccgg tgaggccact ccaccccaga
3241 gaagtctgca gaattccaag gactcgatt ggatgtttag aattcagcaa ctggaaagtc
3301 cttaaaaaca aacaggccaa accaaatcaa tattgctgtt tctagatgtc cttctgtgg
3361 tttagcttagt ttacagaga taaatatatt aagacaagga ggtgggggtg ttatatgatc
3421 aatgatagcc atttggaaaga gagggaggag tacagaagga aggcaacttct gggactta
3481 ttccggaaatt ttttatatt tcagcactgg attatcatat aatcaagtg actatggact
3541 aagagtttgt tatgggttct tatgactaga ttatttatgg tatattaaag taacaataat
3601 attaatattt cttcccttt ttttttgg tcaaaagaga tcttctcca gatgcttc
3661 cctgtctggc cttttatca tatgtcagc acatcatgtc tcagcaacag tgggtgtgagg
3721 tcccttaggtg tcccaagaac aactcaggga gcacgggagg gtctcgagg gggacccac
3781 aactatacag ctataggta ggaggcttc ttttcattgg tcctgaatga atacaaatcg
3841 ctcagaaagc attttgggtt cacagaaagg ggatgttatt gtgttgagat ttatattt
3901 ttgttattta ttatcttct ttgacttgc cagcaattt ggggtgggg gaagcagggt
3961 agtgggagac gaaggcagaa gcaagagtca aactcagaat gactgagttg aattcactgt
4021 ctatcgac atgcctgtt ctgagtttg cccagagaga aggtatttgag taagatttt
4081 ataactgtaa aaagtaagct ggataagtaa aatcatgtat gatccaaagc acagtttctt
4141 catctccctga taaagaaagt caaatgttgc ataaatttcg agtcacatgt gtgagcatag
4201 ctatattttt ttaaacgaga ggttagtgc cctagacttgc agcaatgtg ctgaaatgtc
4261 gaaaaacagag tccatcgat tatttggca cactgatecca aactgtttt atcttgggaa
4321 atggccctgt ctcagcatt cccttctgtt gctgggtggg ccagtgaaat ttgatctt
4381 tcagaaaaagc gccacaccaa gtgcgagtt tcccaggctg actttccagg cccttatcaa
4441 atgaaacaac agaagctt cagttctg tccccatgg ccactccaca gacagacaat
4501 accaagcatc tttagactgt cataagatag gtcatgcctt aaatagatct tgaccatatg
4561 agatcccag aaatcgaa ggctggaca aatagaacta agagagaggc agggcaggaa
4621 agtgcgggt ctatttgtt aagagtttag catctgttgc agagtgtgt tcttttt
4681 aattaaacta gaagcgcgcgt gtgagtattt ggtaaatgt tctgtgactc gctcaattt
4741 ccactggca gggccatct caactgcacg gtatcaatc atgctgggtt catcttctt
4801 gggaaaaagga aatgttaact catggtaaa atcttgcata atgattccca agggatca
4861 ttcttatttt tttaaatgac attaaggaga atcttaagaa agcatcagag aaagacatgt
4921 gcatgtgaag caccctgtt ctgatgttag gaaaacttta gcaacagga cttgtgcac
4981 acagccccat tgcattttt ccatttctt ttagattttt aatcaagcaa catgtccct
5041 cctcatcaac acacattttt ccctttgtc agtgcata tccagctt gtgtcaggat
5101 acttcgatt cataattatg ttagatccaa atcttgcata atttcattt aactttaaaa
5161 aatagatcca attcccttct tgcacccaaa aataaataaa atacgttgc tcaatataag
5221 gttgggcta ttctgtgtt ctatagaagc aatctgttt tggtaaaatg tacttttaag
5281 gatccagtca tctgaagttt ttatgttgc gtttagagatt tcacaatatt gactatacat
5341 atatttaaaa tataaattat ccagctgtat tttgaatttgc tcttactttc ctggccaccc
5401 cgttgtccta ttttataagc tggggagttt actagcttac caaaagatgc ttagcttttgc
5461 taaaagaaca agtgtttcat ttacaaaga cactccaaat gatagttact tgatcttctt
5521 gagaccttta actatggtga tgaataacag gacttgctt caaggcttaa taaatgtaaa
5581 atgccttttta atgaagatac agtgcgtgtt tttccctcatg aatctgaacc aattaccaat
5641 ttgtgttcca gtcttgattt gtattgactg attcaaataa agttggtttta ttttcaaata
5701 tta

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
PERP, эфектор апоптоза TP53	PERP	NM_022121	18

```
 1 gctttgtgg cggcgccgc gctcgcaggc cactcttcgc tgcgtccgtt cccgcgcgt  
61 cctccgaccc gctccgcgtcc gctccgcgtcg gccccggccgc gcccgtcaac atgatccgcgt  
121 qcggccctggc ctqccqagcgc tqccqctggc tcctqccct qctccatactc aqcqccatcg
```

181 ctttcgacat catcgcgctg gccggcccgq gctgggttgca gtctagcgac cacggccaga
 241 cgtcctcgct gtgggtggaaa tgctccaaag agggcgccgg cagcgggtcc tacgaggagg
 301 gctgtcagag cctcatggag tacgcgtggg gtagagcgcg ggctgcctatg ctcttctgt
 361 gcttcatcat cctgggtgatc tgtttcatcc tctccttctt cgccctctgt ggaccggaga
 421 tgcttgatc cctgagagtg attggaggtc tcctgcctt ggctgctgtg ttccagatca
 481 tctcccttgtt aatttacccc gtgaagtaca cccagacccctt cacccttcat gccaaacctg
 541 ctgtcactta catctataaac tgggcctacg gcttgggtg ggcagccacg attatcctga
 601 ttggctgtgc ctcttcttc tgctgcctcc ccaactacga agatgacccctt ctggccaatg
 661 ccaagcccaag gtacttctac acatctgcctt aacttggaa tgaatgtggg agaaaatcgc
 721 tgctgctgag atgactcca gaagaagaaa ctgtttctcc aggccactt gaaccattt
 781 ttggcactgt ttcatattat taaactagtc aaaatgcata aataatattt ggagaaaata
 841 ttttttaatg agtggatag tttcatgtt atcttttattt atgttttggg aagttgtgtc
 901 ttttcactaa ttacctataac tatgccaataa tttccatctt atccataaca ttatatactac
 961 attttaaga gaatatgcac gtgaaacttata acatttata aggtaaaaat gaggtttca
 1021 agatataata atctgatcaa gttcttggta ttccaaataa gaatggactc ggtctgttaa
 1081 gggctaagga gaagagggaaataaaggttaa aagtgttaa tgacccaaaca ttctaaaaga
 1141 aatgcaaaaaa aaaagtttat tttcaagctt ctgaaatattttaaagggaaagc aaaatcattt
 1201 cctaaatgca tataatgtt gagaatttctt catatataatc ctgaaatcatttcatat
 1261 aaggcttcat gttgactcga tatgtcatctt agggaaatgtc ttttcatgg tccaaacctg
 1321 ttgccatagt ttggtaaggct ttccctttaa gttgaaatattttagatgaaa tttctctt
 1381 taaagttctt tataagggtt ggggtgtgggaa aatgctataa ttaataatc ttttagtgg
 1441 tttgtttata ttttcagaac cagatgtac tggattggaa gatggactgg gtctaaat
 1501 tcatgactga tagatctgtt aagttgtgtt gtaaagcattt aggagggtca ttcttgcac
 1561 aaaagtgcctt ctaaaacagc ctcaggagaa taaatgactt gctttctaa atctcaggat
 1621 tatctgggtctt ctatcatataa gacaggcttc tgatagtttgc caactgttaaag cagaaaccta
 1681 catatagttttaa attcctgggtt ctttcttggtaa aacagattt taaatgtctg atataaaaaca
 1741 tgccacagga gaatttggggg atttggatgtt ctctgaatag catatataatg atgcacatcgga
 1801 taggtcatta tgattttttta ccatttcgac ttacataatg aaaaccaattt cattttaaat
 1861 atcagattat tattttgtt gttgtggaaa aagctaattt tagtttcat tatgaatgtt
 1921 tcccaataaa ccaggtattt c

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
тироzinкиназа селезенки	SYK	NM_003177	19

1 aggaagagcc gcccccccg cggtcgaggc caccggcccg gcggctggag agcgaggagg
 61 agcggttggc cccgcgtgc gccccccctc gcctcacctg gcgcagggtgg acacctgcgc
 121 aggtgtgtgc cctccggccc ctgaagcatg gccagcagcg gcatggctga cagcggccac
 181 cacctgcctt ttttttccgg caacatcacc cgggaggagg cagaagatata cctggtccag
 241 gggggcatga gtgatgggtt ttatgtgttgc cggccagagcc gcaactacct gggtggcttc
 301 gcccgttccg tggccacgg gaggaaagca caccactaca ccattcgagcg ggagctgaat
 361 ggcacctacg ccattcgccgg tggcaggacc catggcagcc cccggcgcaccc ctgcccactac
 421 cactcccagg agtctgtatgg cctggcttcgc ctcctcaaga agcccttcaaa cccggcccaa
 481 ggggtgcaggc ccaagactgg gcccctttag gatttgaagg aaaacctcat caggaatatt
 541 gtgaagcaga catggaaacctt gcagggttag gctctggagc aggccatcat cagtcagaag
 601 cctcagctgg agaagctgtat gcttaccaca gcccattggaa aaatgcctt gttccatgg
 661 aaaatcttc gggaaatc tgacaaattt gtcctgtat gatcaaagac aaatggaaag
 721 ttccctgatcc gagccagaga caacaacggc tcctacgccc tggcctgtct gcacgaagg
 781 aagggtgtgc actatcgcat cgacaaaagac aagacaggaa agtctccat ccccgagg
 841 aagaagttcg acacgctctg gcaatgtac gagcattttt cttataaaagc agatggttt
 901 ttaagatgtt ttactgtccc atgtcaaaaa atcggcacac agggaaatgt taatgg
 961 ggcgcgtccac aacttccagg ttccctatctt ggcacttgg cagcgggtgg aataatctca
 1021 agaatcaat catactccctt cccaaagctt gcccacagaa agtcctcccc tggccaaagg
 1081 aaccggcaag agagtaatgtt gtcattcaat ccgtatgagc cagaacttgc accctggct
 1141 gcagacaaag gccccccagag agaagcccta cccatggaca cagaggtgtt cggagcccc
 1201 tacgcggacc ctgaggagat caggcccaag gaggttacc tggaccggaaa gctgtgac
 1261 ctgaaagaca aagaacttggg ctctggtaat ttggaaactt gaaaaagggg ctactacca

1321 atgaaaaaaag ttgtgaaaac cgtggctgtg aaaatactga aaaacgaggc caatgacccc
 1381 gctcttaaag atgagttatt agcagaagca aatgtcatgc agcagctgga caaccctgac
 1441 atcgtgcgca tgatcgggat atgcgaggcc gagtcctgga tgcttagttat ggagatggca
 1501 gaacttggtc ccctaataa gtatttgcag cagaacagac atgtcaagga taagaacatc
 1561 atagaactgg ttcatacggt ttccatggc atgaagtact tggaggagag caattttgtg
 1621 cacagagatc tggctgcaag aaatgtttt ctgttaccc aacattatgc caagatcagt
 1681 gatttccgac tctccaaagc actgcgtct gatggaaaact actacaaggc ccagacccat
 1741 gggaaatggc ctgtcaagt gtacgctcc gaatgcatac actactacaa gttctccagc
 1801 aaaagcgatg tctggagctt tggagtgtt atgtggaaag cattctccta tggcagaag
 1861 ccatatcgag ggtgaaagg aagtgaagtc accgctatgt tagagaaaagg agagcggatg
 1921 ggggtccctg cagggtgtcc aagagatg tacgatctca tgaatctgtg ctggacatac
 1981 gatgtgaaa acaggccccgg attcgcagca gtggaaactgc ggctgcgcaa ttactactat
 2041 gacgtggta actaaccgc cccgcacccg tcgggtggctg ctttgatca caggagcaat
 2101 cacagaaaaa tgatccaga ggaatttattt gtcagccacc tccctctgccc agtcggaga
 2161 gccaggcttg gatggAACAT gcccacaact tgcacccaa agcctgtccc aggactcacc
 2221 ctccacaaag caaaggcagt cccggggaaa aagacggatg gcaggatcca aggggctagc
 2281 tggatttgtt tggatttgtt tctgtgtat ttccatcag gtttttttta cgatctgtt
 2341 ccaaattccct ttcatgtctt tccacttctc tgggtccccc ggtgcattt ttactcatcg
 2401 gcccaggga cattgcagag tggcctagag cacttcacc ccaagcggcc ttttccaaat
 2461 gcccaaggat gccttagcat gtgactctg aaggaaaggc aaaggcagag gaatttggct
 2521 gcttctacgg ccatgagact gatccctgca cactgaaaag ctttctgac aataaaaatg
 2581 ttttggggct taaaaaagaa aatcaagttt gaccagtgc gtttctaagc atgtagccag
 2641 ttaagggaaag aaagaaaaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
член 2 семейства 12 переносчиков растворенных веществ (белки- переносчики натрия/калия/хлора)	SLC12A2	NM_001046	20

1 ggtggctct gtggccgtcc aggctagcg cggcccccag gcccgggggaa gaaagactct
 61 ctcaccttgtt ctgcggctg tggccacccg cggccagggg tggggggcgtgtccgg
 121 agacgtccgc cggctctgc agttcccccgggggtggc agctatggag ccgcggccca
 181 cggcgccctc ctccggcgcc cggggactgg cgggggtcg ggagacgcgg tcaggcgctg
 241 cgctggccgc agccagggtg gaactgcggc gcacggctgt gcccctggc ccggaggatg
 301 ctgcgcccgc gagccgggac ggcgggggg tccgcgtatga gggcccccgcg gcccgggggg
 361 acgggctggg cagacccttg gggcccaaccc cgagccagag ccgtttccag gtggacctgg
 421 ttcccgagaa cgcggggcgg gccgctgtc cggccggcggc ggcggccggc gcagccgg
 481 cggctggcgc tgggggggg gccaagcaga ccccccgcga cggggaaagcc agcggcgg
 541 gcgagccggc taaaaggcagc gagaaagcca agggccgtt ccgcgtgaac ttctgtggacc
 601 cagctgcctc ctcgtggct gaagacagcc tgcgtatgc tgccggggc ggagtcgacg
 661 ggcccaacgt gagcttccag aacggccggg acacgggtct gagcggggc agcagcctgc
 721 actccggcgg cggccggcgc agtggggcacc accagcacta ctattatgtt acccacacca
 781 acacctaacta cctgcgcacc ttccggccaca acaccatggc cgctgtgccc aggatcgatc
 841 actaccggca cacagccgc cagctggcgc agaagctgct ccggcctagc ctggccggagc
 901 tccacgacga gctggaaaag gaacctttt aggttggctt tgcaaatggg gaagaaaagta
 961 ctccaaaccag agatgtgtg gtcacgtata ctgcagaaag taaaggatgc gtgaagttt
 1021 gctggatcaa ggggttattt gtaatggatgtt gtttttttttttttttttttttttttttttt
 1081 ttagattgtc atggattgtt ggtcaagctg gaataggctt atcagtcctt gtaataatga
 1141 tggccactgt tgcgtacaact atcacaaggat tgcgtacttc agcaatagca actaatggat
 1201 ttgttaagagg aggaggagca tattattaa tatcttagaag tcttagggcga gaatttgggt
 1261 gtgcaattgg tctaatttc gcctttggca acgctgttgc agttgctatg tatgtgggt
 1321 gatttgcaga aaccgtggtg gagttgttta aggaacattc catacttatg atagatgaaa
 1381 tcaatgatattt ccgaattt ggagccatta cagtcgtat tcttttaggt atctcgttag

1441 ctggaatgga gtggaaagca aaagctcaga ttgttcttt ggtgatccta cttcttgcta
1501 ttgggtattt cgcatagga acatttatcc cactggagag caagaagcca aaagggttt
1561 ttggttataa atctgaaata ttaatgaga acttgggccc cgatttcga gagaaagaga
1621 ctttctttt tgtatttgc atctttttc ctgctcaac tggattctg gctggagcaa
1681 atatctcagg tgatcttgc gatcctcagt cagccatacc caaggaaca ctcttagcca
1741 ttttattac tacattgggt tacgttaggaa ttgcagttc tggatgtct tggatgttc
1801 gagatgccac tggaaacggt aatgacacta tcgtaacaga gctaacaac tggatctcg
1861 cagcctgcaa attaaactt gatTTTcat ctgtgaaag cagtccttgt tcctatggcc
1921 taatgaacaa ctccaggta atgaggatgg tgcaggatt tacaccacta atttctgcag
1981 gtatattttc agccactt tcttcagcat tagcatccct agtgagtgt cccaaaatat
2041 ttcaggctct atgtaaggac aacatctacc cagcttcca gatgtttgt aaagggtatg
2101 ggaaaaataa tgaacctt cttggctaca tcttaacatt ctaatttgc cttggattca
2161 tcttaattgc tgaactgaat gtatttgcac caattatctc aaacttctt cttgcattcat
2221 atgcattgtat caattttca gtattccatg catcacttgc aaaatctcca ggatggogtc
2281 ctgcattcaa atactacaac atgtggatat cacttctgg agcaatttct tggatgtcat
2341 taatgttctt cattaactgg tggctgcatt gctaaacata tggatgtatc cttggctgt
2401 atatttatgt tacctacaaa aaaccagatg tgaatttggg atctctaca caagccctga
2461 cttaacctgaa tgcactgcag cattcaattt gtcttctgg agtggaaagac cacgtaaaa
2521 accttaggc acagtgtt gttatgacag gtgcctaaa ctcacgttcca gctttacttc
2581 atcttgcattca tgatttccaca aaaaatgtt gtttgcatt ctgtggccat gtacatatgg
2641 gtcctcgaag acaagccatg aaagagatgt ccatcgatca agccaaatat cagcgatggc
2701 ttattaagaa caaaatgaag gcattttatg ctccagttaca tgcagatgac ttgagagaag
2761 gtgcacagta tttgatgcag gctgctggc ttggatgtat gaagccaaac acacttgtcc
2821 ttggatttaa gaaagattgg ttcaagcag atatgaggaa tggatgtatg tatataaact
2881 tatttcatga tgcattttgac atacaatatg gtagatgtt tattgccta aaagaagggtc
2941 tggatataatc tcatcttcaa ggacaagaag aattatgtc atcacaagag aaatctctg
3001 gcaccaagga tggatgtatg agtgtggaaat atagaaaaaa gtcgattta gatacttcca
3061 aaccactcag tggaaacca attacacaca aagttgagga agaggatggc aagactgcaa
3121 ctcaaccact gttaaaaaaa gaatccaaag gccctatttgc gcctttaaat gtagctgacc
3181 aaaagcttct tgaagcttagt acacagtttc agaaaaaaca agggaaagaat actattgtat
3241 tctggggct ttttgcatttgc gggatgttgc ctttgcatttgc accttacattt ctgacgacca
3301 agaaaaatg gaaagactgt aagatcagag tattcattgg tggaaagata aacagaatag
3361 accatgaccg gagagcgatg gctactttgc ttagcaagtt ccggatagac ttttctgata
3421 tcatgggtct aggagatattc aataccaaac caaagaaaga aaatattata gcttttgagg
3481 aaatcattga gccatcaca cttcatgaaat atgataaaga gcaagatattt gcagataaaa
3541 tggaaagaaga tggaaaccatgg cgaataaacag ataatgagct tggatgtat tggatgtact
3601 cataccggca gatcaggatc aatgaggat taaaggaaaca ttcaagcaca gctaataatt
3661 ttgtcatgag tctcccgat gcacaaaaag gtgcgtgtc tagtgcctc tacatggcat
3721 ggttagaagg tctatctaag gacctaccac caatcccttct agtgcgtggg aatcatcaga
3781 gtgtccttac cttctattca taaatgttct atacagtgg cagccctcca gaatggtact
3841 tcagtgccta gtttagaaac tggaaatcttca aatgacacat taacatcaca atggcgaatg
3901 gtgactttt tttcagatt tcattaaattt gaaagcacac agggaaagttt ctccattgtat
3961 aacgtgtatg gagacttcgg ttttagtcaa ttccatattt caatcttaat ggtgatttt
4021 ctctgttgc tggaaatgg tggatgtatg tttcatttgc tacttgcata gcaataaaag
4081 cgtgttaact ttttgcatttgc tggaaagaagt aaaaaaagcc tttagccttgc aggtgccttc
4141 tggaaatttac caaatttcat ccatatattcc tcttttataa acttataagaa tggatgtat
4201 tgccttcaac tggatgtatg ttttgcatttgc tacttgcata gcaataaaag acactgcctt
4261 tcttcttcca ttgaccattt agtgcgtatg actgtatgtt ttttgcatttgcata
4321 tatttgcatttgc tggaaatgg tggatgtatg ggcaggat tggatgtatg ggaaggggaa
4381 atggatgtatg aaaaatgttcaat tggatgtatg gtttgcatttgc tggatgtatg
4441 agaaaaaaa gcccccccaa atacctttt aaccctctg atggatgtatg
4501 ttattttttt tatttgcatttgc tggatgtatg ggcaggat tggatgtatg
4561 catgcttaaa aatcagtc tggatgtatg ggcaggat tggatgtatg
4621 ggagagaaaa ctgtcattat tggatgtatg gtttgcatttgc tggatgtatg
4681 taacagattt tggatgtatg ggcaggat tggatgtatg
4741 atttgcatttgc tggatgtatg ggcaggat tggatgtatg
4801 tggatgtatg aatggatgt tggatgtatg ggcaggat tggatgtatg
4861 atttgcatttgc tggatgtatg ggcaggat tggatgtatg

4921 aatttaatcc attcttaata ttttaaaact tttgtaaga aaaactgcc a gtttgtc
 4981 ttgaaatgtc tggttgaca tcatacgta gtaaaaattt gacagtcat atgtactgtt
 5041 actaaaaagct ttatataaaa ttatataatgt gaagtttttc atttataatt caaggaaagg
 5101 ttccctgaaa acatttcaag ggatttatgt ctacatattt gtgtgtgt gtgtatatat
 5161 atgtaatatg catacacaga tgcatacgta tatataataat gaaatttatg ttgctggat
 5221 ttgcattt aaagtgtatca agattcatta ggcaaaactt ggtttaagta aacatatgtt
 5281 caaaatcaga ttaacagata caggttccat agagaacaaa ggtgtatcatt tgaaggccat
 5341 gctgtatatt cacacaattt tccagttaa aaatggagaa tacttcgcct aaaatactgt
 5401 taagtgggtt aattgataca agtttctgtg gtggaaaatt tatgcaggtt ttcacaatc
 5461 cttttttttt tttttttttt tttttgagac ggagtcttgc tctgttgcca cgctgaatg
 5521 cagtaacgtg atcttggcgc actgcgcaccc ccacccccc agttcaagcg attctccctgc
 5581 ctcagccccc ctagtagctg ggactacggg tgacacgccc catgcccagc taattttgt
 5641 atttttagata gagacagggt ttcaccgtgt tggtaggt ggtgtctatc tcttgaccc
 5701 gtgatccacc cgccctcagcc tcccagatg ctgggattac aggtgcgagc cactgcgcct
 5761 ggctgggttt catgaatctt gatagacatc tataacgtta ttatttcag tgggtgcag
 5821 cattttgct tcatgagat gacccatgt tagagatctg ataacttcaa ttcagaatat
 5881 taagaaaatg aagtaactga ttttctaaaa aaaaaaaaaa aaaaaatttc tacattataa
 5941 ctcacacat tggccattt caggtttgc aatgtttggg ggtaaagaca gtagaaatat
 6001 tattcagtaa acaataatgt gtgaactttt aagatggata atagggcatg gactgagtgc
 6061 tgctatctt aatgtgcac aggtacactt acctttttt tttttttt taagttttc
 6121 ccattcagga aaacaacatt gtgatctgtt ctacaggaac caaatgtcat gcgtcataca
 6181 tgtgggtata aagtacataa aatataatctt actattcata atgtgggtt ggtaaatactg
 6241 tctgtgaaat aatgtaaagaa gctttcaact taaaaaaaaa gcatcttactt cacttaacac
 6301 tagacaccag gtcggaaaattt ttcaagggtt tagtacttat ttcaacaattt ctttagagatg
 6361 ctagctagtg ttgaagctaa aaatagctt attttagctg aattgtgtt tttttatgcc
 6421 aaatttttt tagttctaat cattgtat agcttggaaa taaaataat tggccatggca
 6481 tttgacagtt cattattccctt ataagaat aatttgggtt agagagaatg gttgggttga
 6541 gctgattatt aacagttact gaaatcaat atttattttgt tacattattt cattttgtatt
 6601 ttaggttcc ttttacattt tttttatatg cattctgaca ttacatattt ttttaagacta
 6661 tggaaataat taaaagattt aagctctgtt ggatgattat ctgctaagta agtctgaaaaa
 6721 tgtaatattt tgataatact gtaatatacc tgcacacaa atgctttctt aatgttttaa
 6781 cctttagttat tgcagttgtt gctttgtaca gaggttactg caataaaggaa agtggattca
 6841 ttaaacat ttaatgtcca

Название гена	Обозначение гена	Номер доступна в GenBank	SEQ ID NO
гуанилаткиназа 2C (рецептор термостабильного энтетоксина)	GUCY2C	NM_004963	21

1 cgcaaagcaa gtggcacaa ggagtatgg tctaacgtga ttgggtcat gaagacgttg
 61 ctgttgact tggcttggtg gtcactgtc ttccagcccc ggtggctgtc ctttagttcc
 121 caggtgagtc agaactgcc caatggcagc tatggaaatca gctgtctgtat gatggcaac
 181 tcagcccttg cagagccccctt gaaaaacttga gaagatggcg tgaatggagg gctggaaata
 241 gtgagaggac gtctgcaaaaa tgctggccta aatgtgactg tgaacgtac tttcatgtat
 301 tcggatggtc tgattctaa ctcaggcgc tggccggactt gacccctgtga aggccctcgac
 361 ctactcagga aaatttcaaa tgcacaacgg atgggtgtg tccctatagg gcccctcatgt
 421 acatactcca ccttccagat gtacccctgtac acagaatttga gctaccccat gatctcagct
 481 ggaagtttg gattgtcatg tgactataaa gaaaccttac ccaggctgtat gtctccagct
 541 agaaaagttga tgtaatttctt ggttaactt tggaaaacca acgtatgtcc cttcaaaact
 601 tattccttggaa gcacttcgtt tggcttacaatg aatgttacatg aaacttgagaa ctgtttctgg
 661 taccttaatg ctctggaggt tagcgtttcc tattttctccc acgaacttgg ctttaaggtg
 721 gtgttaagac aagataagga gtttcaggat atcttaatgg accacaacag gaaaagcaat
 781 gtgattatta tgggtgggg tccaggttc ctctacaacg tgaagggtga cccgagcgtg
 841 gctgaagaca ttgtcattat tcttagtggat ctttcaatg accagtactt ggaggacaat
 901 gtcacagcccc ctgactatataat gaaaaatgtc cttgttcttgc cgctgtctcc tggaaattcc

961 cttctaaata gctcttctc caggaatcta tcaccaacaa aacgagactt tgctctgcc
 1021 tatttgaatg gaatcctgct ctttggacat atgctgaaga tatttcttga aaatggagaa
 1081 aatattacca ccccaaatt tgctcatgct ttcaggaatc tcacttttga agggtatgac
 1141 ggtccagtga ccttggatga ctgggggat gttgacagta ccatggtgc tctgtatacc
 1201 tctgtgaca ccaagaaata caaggttctt ttgacctatg ataccacgt aaataagacc
 1261 tattcctgtgg atatgagccc cacattcaact tggagaact ctaaacttcc taatgatatt
 1321 acaggccggg gcctcgat cctgatgatt gcagtcttca ccctcaactgg agctgtggtg
 1381 ctgctcctgc tcgtcgctct cctgatgctc agaaaatata gaaaagatta tgaacttcgt
 1441 cagaaaaat ggtccacat tccctctgaa aatatcttc ctctggagac caatgagacc
 1501 aatcatgtta gcctcaagat cgatgatgac aaaagacgag atacaatcca gagactacga
 1561 cagtgcataat acgacaaaaa gcgagtgatt ctcaaaagatc tcaagcacaa tggatggtaat
 1621 ttcaactgaaa aacagaagat agaatttgc aagttgcttca agattgacta ttacaacctg
 1681 accaaggctt acggcagact gaaacttgc accatgatct tccgggtgt agaataactgt
 1741 gagagaggat ccctccggg agtttaat gacacattt ccttacccctgaa tggcacattc
 1801 atggattggg agtttaatgat cttctgtctt tatgacattt ctaaggaaat gtcataatctg
 1861 cactccagta agacagaagt ccattgtctt ctgaaatcta ccaactgcgt agtggacagt
 1921 agaatggtgg tgaagatcac tgattttgc tgcatttccca ttttaccccttcc aaaaaaggac
 1981 ctgtggacag ctccagagca cctccgccaa gcacacatct ctcagaaagg agatgtgtac
 2041 agctatggg tcatcgacca ggagatcattt ctgcggaaag aaaccccttca cactttgagc
 2101 tgtcgggacc ggaatgagaa gattttcaga gtggaaaattt ccaatggaaat gaaacccttc
 2161 cggccagatt tatttttgc tgcatttccca aacagcagag gaaaagagc tagaagtgtatc
 2221 aaaaaactgtt gggaggaaga tccagaaaag agaccagatt tcaaaaaaaaaat tgagactaca
 2281 cttgccaaga tatttggact ttttcatgac caaaaaatg aaagctatataat ggataccctt
 2341 atccgacgatc tacagctata ttctcgaaac ctggacatc tggtagagga aaggacacag
 2401 ctgtacaaagg cagaggggaa cagggctgac agacttaactt ttagttgtct tccaaaggct
 2461 gtggtaaagt ctgtacaaagg gaaaggctt gtggggccgg aactatatgaa ggaagttaca
 2521 atctacttca gtgacattgtt aggtttcaactatgc aatacagcac ccccatggaa
 2581 gtgggtggaca tgcttaatgaa catctataaag agttttggacc tcatatgtatc
 2641 gtctacaaagg tggaaaccat cgggtatgcg tacatggggctt ctatgtggggcc tccaaaggct
 2701 aatggcaatc ggcacatgc tccatggaaat tccatggggcc tggaaatccctt cagttcatg
 2761 gggacccctt agctggagca tcttccctgac ctcccaatataat ggattcgcattt tggagttcac
 2821 tctggccctt gtgtctgg agttgtggaa atcaagatgc ctcgttattt tctatggaa
 2881 gatacggtca acacagccctc taggatggaa tccactggcc tccctttgag aattcacgt
 2941 agtggctcca ccataccat cctgaagaga actgagtgcc agttcccttta tgaagtgaga
 3001 ggagaaaacat actaaaggaa aagagggaaat gagactaccc actggctgac tggatgaa
 3061 gaccagaaat tcaacctgccc aaccctcactt actgtggaga atcaacagcg tttgcaagca
 3121 gaattttcag acatgattgc caactttaa cagaaaagac aggacacgagg gataagaagc
 3181 caaaaaacccaa gacgggttagc cagctataaa aaaggcactc tggaaatactt gcagctgaat
 3241 accacagaca aggagagcac ctatccat tggaaatggaaat ggtataaggaa ctcacacaaa
 3301 ttaaaatataca gctgactga ggcagcgacc tcaagtgtcc tggaaatggaaat cattttccctg
 3361 agaccccaat gaagcagaaa tggactttagg cttggctgccc ctgtctggaa catggacttt
 3421 cttgcataaa tcaatgtgtt gttctcactt aaataactac ctccactctt ggaacccctt
 3481 tccagcagtt gttccaggaa gcttctactt gggaaaagaaa agaaaatgaaat agactatctt
 3541 gaactttaga agatttttcat ttatccat ttatccat ttgttttattt ttatcgat
 3601 ttgtttactg gcttccttc tggatccatc agattttta aattgtcata attatattt
 3661 aaataccat cttcattaaat gttatatttataat tggcagaaaa tatgtatatt
 3721 attaggcaag aataaaaagct aaagg

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
трансмембранный белок 4 суперсемейства 4	TM4SF4	NM_004617	22

1 cttcaggtca gggagaatgt ataaaatgtcc attggccatcg aggttctgtctt atttttggaaa
 61 agctgaagca actccaaaggca cacagttcac agaaaatttgg ttctcagcccc caaaaactgt
 121 attgaatttgg agacaattac aaggactctc tggccaaaaa cccttgcaga gggcccgat

181 aggaggcagt gaggagcttt tgattgctga cctgtgtcg accacccca aatgtgcact
241 gggggctgtg ccagatgcct gggggggacc ctcattcccc ttgcctttt tggcttcctg
301 gctaacatcc tgttatttt tcctggagga aaagtgtata atgacaacga ccacaccc
361 caagagatct ggtttttcgg aggaatatta gqaagcggtg tcttgatgtat cttccctc
421 ctggtgttct tgggcctgaa gaacaatgac tgctgtgggt gctgcggcaa cgaggcgt
481 gggaaagcgtat ttgcgatgtt caccccccacg atatttgctg tggttgatt cttggagact
541 ggatactcgt ttatcatctc agccatttca atcaacaagg gtcctaaatg cctcatggcc
601 aatagtagatcat ggggctaccc ctccacgac ggggattatc tcaatgtatga gccttatgg
661 aacaagtgcc gagagccctct caatgtgtt ccctggaaatc tgaccctttt ctccatcc
721 ctggtcgttag gggaaatcca gatgttctc tgcccatcc aggtgttcaaa tggcttc
781 gggacccctct gtggggactg ccagtgttgt ggctgtgtg ggggagatgg acccgtttaa
841 acctccgaga ttagctgtctc agactctaca gcatgacgac tacaatttct tttcataaaaa
901 ctctttctct tcttggatt attaattct atctgtttcc tagctgataa agcttagaaa
961 aggcaagtat tcccttttc caaccagctt tgctcgagttt agaattttgt tattttcaaa
1021 taaaaaatag tttggccact taacaaattt gattttaaa tctttcaat tagttcc
1081 tttagaatttta ccaacagtt caaagcatac ttttcatgtat ttttttatta caaatgtaaa
1141 atgtataaaaat tccatgtac tgccatacta cttctttgtataaaagatgt tttatatcc
1201 tggaaagttttt acataaaatca aaggaagaaa gcacattaa aatgagaaaac taagaccaat
1261 ttctgtttttt aagagaaaaa agaatgattt gatgtatccctt agtattgtta ttttgttct
1321 tttttgtctg ccttgcttga gttgttggactgtatcttt tgaggctgtc atcatggcta
1381 gggttttttt atgtatgtta aattaaaacc tgaattcaga ggtaacgt

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
трансформирующий фактор роста, альфа	TGFA	NM_003236	23

1 ctggagagcc tgctgcccgc ccggccgtaa aatggtcccc tcggctggac agctcgccct
61 gtcgcctctg ggtattgtgt tggctgcgtg ccaggcctt gagaacagca cgccccggct
121 gagtcagac cccggccgtgg ctgcagcagt ggtgtcccat ttaatgact gcccgatcc
181 ccacactcag ttctgctcc atggAACCTG caggTTTTT gtgcaggagg acaagccagc
241 atgtgtctgc cattctgggt acgttggtgc acgctgttag catgcggacc tcctggccgt
301 gttggctgcc agccagaaga agcaggccat cacccgcctt gtgggtgtct ccatcgtggc
361 cctggctgtc cttatcatca catgtgtgct gatacactgc tgccaggcctt gaaaacactg
421 ttagtgggtc cggggccctca tctgcccggca cgagaagccc agccctcc tgaaggaaag
481 aaccgcttgc tgccacttcag aaacagtggt ctgaagagcc cagaggagga gttggccag
541 gtggactgtg gcagatcaat aaagaaaaggc ttcttcaggaa cagcactgccc agagatgcct
601 ggtgtgcca cagaccttcc tacttggcct gtaatcacct gtgcagcctt ttgtgggcct
661 tcaaaaactct gtcaagaact ccgtctgctt ggggttattt agtgtgaccc agagaagaaa
721 tcagcggacc acgatttcaa gactgtttaaa aaaagaactg caaagagacg gactcctgtt
781 caccttaggtg aggtgtgtc agcagttggt gtctgagtcc acatgtgtc agtgtcttc
841 tgccagccat ggattccagg ctatataattt ctttttaaatg ggccacccctcc ccacaacaga
901 attctgccc acacaggaga tttctatagt tattgttttc tgtcatttgc ctactgggaa
961 agaaaagtgaa ggagggggaaa ctgtttaataa tcacatgaag accctagctt taagagaagc
1021 tgtatccctc aaccacgaga ctctcaacca gcccaacatc ttccatggac acatgacatt
1081 gaagaccatc ccaagctatc gcccacccctt gagatgtatgt cttattttt agatggataa
1141 tggtttattt ttaatctct taagtcaatg taaaaaagtat aaaacccctt cagactctca
1201 cattaatgtat gtatgttgc ctgactgaaa agctataactt attagaaatg tctggcctt
1261 tcaagacagc taaggcttgg gaaaagtctt ccagggtgcg gagatggaaac cagaggctgg
1321 gttactggta ggaataaaagg taggggttca gaaatggtgc cattgaagcc acaaagccgg
1381 taaatgcctc aatacgttct gggagaaaaac ttagcaaatc catcagcagg gatctgtccc
1441 ctctgttggg gagagagggaa gagtggtgtgt gtctacacag gataaaaccca atacatattg
1501 tactgctcag tgattaaatg ggttacttc ctcgtgagcc ctgcgttaatg atgttttagaa
1561 atagaacatt agccacgagc cataggcatt tcaggccaaatccatgaaag ggggaccagg
1621 catttattttt ccattttgtt gcttgggtgg tttgtgtctt tattttttaaaggagaagtt
1681 taactttgtc atttattttc gagcactagg aaaactattc cagtaatttt tttttctca
1741 tttccattca ggatgcccggc tttatataaca aaaactctaa caagtccaccc ctactatgt
1801 ggtttccctt tccctcaag aqaaggagca attgttcccc tgacatctgg gtccatctga

1861 cccatggggc ctgcctgtga gaaacagtgg gtccctcaa atacatgtg gatagctcat
1921 cccttaggaat ttccattaaa atttggaaac agagtaatga agaaaataata tataaactcc
1981 ttatgtgagg aaatgtact aatatctgaa aagtggaaaga tttctatgtt ttaactctt
2041 agtgcaccta gcttattaca tcgtggaaagg tacattttaa atatgtttaa ttgggttgaa
2101 attttcagag aattttgtct tcggcttaatt ctgtttccctt ggtctggaaag aacaatttct
2161 atgaattttc tcttttatttt ttttttataa ttccagacaat tctatgacc ggtgtcttcat
2221 ttttggcact cttatttaac aatgccacac ctgaaggact tggatctgtt cagagctgac
2281 cccctagcaa cgttagttgac acagctccag gtttttaaat tactaaaata agttcaagtt
2341 tacatccctt gggccagata tggtgggtga ggcttgactg tagcatcttg ctttagagacc
2401 aatcaatggg cactgggtt tagacctcta tcaatcagta gtttagcatcc aagagacttt
2461 gcagaggcgt aggaatgagg ctggacagat ggccggaaacga gaggttccct gccaagactt
2521 gagatttagt gtctgtgaat gttcttagttc cttaggtccag caagtccacac ctggccagtg
2581 cctcatectt atgcctgtaa cacacatgca gtgagaggcc tcacatatac gcctcccttag
2641 aagtgccttc caagtcagtc ctggaaac cagcaggtct gaaaaagagg ctgcataat
2701 gcaagcctgg ttggaccatt gtccatgcct caggatagaa cagcctggct tatttgggaa
2761 ttttcttctt agaaaatcaa tgactgataa gcattggctc cctctgcccattttaatggcaa
2821 tggttgtctt tggttagctg caaaaataact ccatttcaag taaaaatgc atcttcttaat
2881 ccatctctgc aagctccctg tgggtttccctt cccttttagaa aatgaattgt tcactacaat
2941 tagagaatca tttiacatcc tgacctggta agtgcacaca caccctggcag tggggagcat
3001 cgcgtttcc aatggctcag gagacaatga aaagccccca tttaaaaaaa taacaaacat
3061 tttttaaaag gcctccaaata ctcttatggta gcctggattt ttcccactgc tctacaggt
3121 gtgacttttt ttaagcatcc tgacaggaaa tggtttttcc taaatggaaa gatagacagc
3181 agccaaccct gatctggaaag acaggcccccc ggctggacac acgtggaaacc aagccaggga
3241 tgggtctggcc attgtgtccc cgccaggagag atgggcagaaa tggccctaga gttctttcc
3301 ctggagaaaagg agaaaaagat ggattggcca ctcaccaccacactggta agggaggaga
3361 atttgtgtctt ctggaggttc tcaaggaggatt gtgttttgc ggtacagaaa actgcctgtt
3421 atcttcacagc cagggtttcc agggcacatg ggtcaccagt tggtttttca gtcaatttgg
3481 cggggatggaa ctaatggc tctaacaactg ctcaggagac ccctggccctc tagtgtgtt
3541 tgggtttga tcttttccaa ctggcccaatg cacaaggaga ggaatgtactc aaatggccaa
3601 aaccaagaac acattggaga agtaagacaa acatgtat tttaaaatgt tctaacaataa
3661 gacctgttct ctcttagccat tgatttacca ggctttctga aagatctagt ggttcacaca
3721 gagagagaga gagtactgaa aaagcaactc ctcttcttag tcttaataat ttactaaaat
3781 ggtcaactt tcattatctt tattataata aacctgtatc ttttttttag aactccttac
3841 tctgatgtct gtatgttgc cactggaaaag gttatattt aatgttttaa tttatgtt
3901 gtggtaagtt aattttgtt tctgtatgt gttatgtga ttagcagttttaa ttttccttaa
3961 tatctgaatt atactttaag agtagtgac aatataagac gcaattgtgt ttttcagtt
4021 tgtgcattgt tatttgatgtg tactgtaccc tatttggaaag gatggaaaggaa tgaaccttt
4081 ttccctaaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
белок 1, связывающий фактор роста фибробластов	FGFBP1	NM_005130	24

1 gaatagtcta ccccccgtgc actctacctg acacagctgc agcctgcaat tcactcgac
61 tgcctggat tgcactggat ccgtgtgctc agaacaaggta gaacgcccag ctgcagccat
121 gaagatctgt agcctcaccc tgctctcctt cctcctactg gctgctcagg tgctccttgt
181 ggagggggaaa aaaaaagtga agaatggact tcacagcaaa gtggtctcagg aacaaaagga
241 cactctggc aacaccaga ttaagcagaa aagcaggccc gggAACAAAG gcaagtttgt
301 caccAAAGAC caagccaact gcagatggc tgctactgag caggaggagg gcatctct
361 caagggttgag tgcactcaat tggaccatga atttcctgt gtcttgctg gcaatccaac
421 ctatgccta aagctcaagg atgagagagt ctattggaaa caagttgccc ggaatctgcg
481 ctcacagaaa gacatctgtt gatattccaa gacagctgtg aaaaccagag tttttttttt
541 ggattttcca gaatccatgtc ttaagcttagt cagctccact ctatTTGGGA acacAAAGCC
601 cagaaggag aaaacagaga tggccccccag ggagcacatc aaaggcaag agaccacccc
661 ctctagccta gcagtgcaccc agaccatggc caccAAAGCTT cccgagtgttggaggaccc

721 agatatggca aaccagagga agactgcctt ggagttctgt ggagagactt ggagctct
781 ctgcacattc ttccctcagca tagtgcagga cacgtcatgc taatgaggc AAAAGAGAAAC
841 gggtttccctt aagagatgtc atgtcgtaag tccctctgtt tactttaaag ctctctacag
901 tccccccaaa atatgaactt ttgtgttttt tgagtgcac gaaatattta aacaaggTTT
961 gtatTTTTTG CTTTGTGTT TTGGAATTTC CTTTATTTT CTGGATGCG ATGTTCAAG
1021 gctgtttccct gcagcatgtt ttccatggc ccacacagct atgtgtttga gcagcgaaga
1081 gtctttgagc tgaatgagcc agagtataa tttcagtgcac acgaactttc tgctgaatta
1141 atggtaataa aactctgggt gtTTTcaga aatacattca

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
PTK6 протеинкиназа 6	PTK6	NM_005975	25

1 gctggggcac agcctggtcc tgccgctgcg cccgcccccc atggtgtccc gggaccaggc
61 tcacacctggc cccaaagtatg tgggcctctg ggacttcaag tcccggacgg acgaggagat
121 gagttccgc gcgggggacg tcttccacgt ggccaggaag gaggagcagt ggtgtggc
181 cacgctgctg gacgaggcggt gtggggccgt ggecccaggcc tatgtgcccc acaactaccc
241 ggccgagagg gagacgggtgg agtcggAACC gtggttctt ggctgcacatct cccgctcgga
301 agctgtgcgt cggtgcagg ccgagggcaa cgccacgggc gccttcctga tcagggtcag
361 cgagaagccg agtgccgact acgtccctgtc ggtgcgggac acgcaggctg tgccgacta
421 caagatctgg cggcgtgccc ggggcccgtc gcacctaaca gaggcggtgt ctccctcag
481 cctgccccag cttgttaact accacaggcc ccagagcctg tcccacggcc tgcgctggc
541 cgcgcctgc cggaaagcaccg agcctgagcc cctgccccat tgggatgact gggagaggcc
601 gagggaggag ttacacgtct gcaggaagct ggggtccggc tactttggg aggtcttcga
661 ggggctctgg aaagaccggg tccaggtggc cattaaggta atttctcgag acaacctct
721 gcaccagcag atgctgcagt cggagatcca ggcatgaaag aagctgcggc acaaacacat
781 cctggcgctg tacggcgtgg tgcgtgggg ggacccctgt tacatcatca cggagctcat
841 ggccaaggcc agcctgctgg agctgctccg cgactctgtat gagaaagtcc tgcgtttc
901 ggagctgctg gacatcgcc ggcaggtggc tgagggtcatg ttgacactgg agtgcagaa
961 ttacatccac cggacacctgg cggccagaa catccctcgcc gggaaaaca ccctctgcaa
1021 agttggggac ttccgggttag ccaggcttat caaggaggac gtctacctt cccatgacca
1081 caaatatcccc tacaagtggc cggccctgtc agcgtctcc cgaggccatt actccaccaa
1141 atccgacgtc tggccctttg ggattctctt gcatgagatg ttacggcagggtt gtcaggtgcc
1201 ctacccagcc atgtccaaacc atgaggccctt octgagggtg gacgcggcgt accgcattggc
1261 ctgcctctgc gagtgcccgcc ccagcgtca caagctgtat ctgacatgt ggtgcaggga
1321 ccccgagcag agaccctgtc tcaaggccct gccggagagg ctctccagct tcaccaagcta
1381 cgagaaccgg acctgagctg ctgtggagcg ggcattggcc ggcctgtcg aggagggcc
1441 tgggcagagg gctggaccc gggatcaagg cccacgcgt tccctgggtt ttactgggt
1501 gatgggtgca gggaaagggtt acaaattgtgg agtgcgtcg tccaatacac gcgtgtgc
1561 ctctccttac tccatcggtgt gtgccttggg tctcagctgc tgacacgcag cctgtctgg
1621 agcctgcaga tgagatccgg gagactgaca cgaagccagc agaggtcaga gggactctg
1681 accacagcccc gctctctggc tgcgtgtcg cagtgccccgg ctgagggtgg gggaaaaca
1741 cgccttggc ctgtctttcc cagttcaact tgggtggaga aagtcaattcg cgtgcgtcg
1801 gacgtctatg taaattttggg tttgggtgtc aagggttctt tccctccagg ggcagggttt
1861 tcttcctgt ttgtcttgg tcttggatggc ttggccttat gaccagttag aactctctcc
1921 ctggctctgc ccagcccaag catcaactgc cggaggccca gctcaatttc accgtccacg
1981 tccacaaggg gctttccca ctttcacatt tgcgtgggg tcaagtgcgtgg aaagcgcccc
2041 tcacttcgtc gctgacaagg gcccttcctt actgtctgtt ggggtggttcc gggctgggg
2101 ggctgcctcc tttgcacctg attttgaagg tgcgtctttc atccatgggtt aagtataaa
2161 aagtttattt gtttgggtt tgactcacct gaaagtttt ttggttaaa agaagaata
2221 gcggggcacg gtgcgtatg cctgtatcc cagcaacttg ggaggcttag gcagggttat
2281 cacgagggtca ggagatcgac accatccgg ctaacacgggt gaaaccccggt ctctactaaa
2341 aaataaaaaa aattagctgg gtgtgggtt ggggggtggc gcctgtatgc ccagctacgt
2401 gggaggctga ggcagcagac tgggtgtaaac cggggagggtg gagcttgcag tgagccgaga
2461 tgcgcctact gcactccagc ctggcgaca gagcagact ccatctcaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
эпителиальный V-подобный антиген 1	EVA1	NM_005797	26

1 acaggcacag gtgaggaact caactcaaac tcctctctc gggaaaacgc ggtgcttgc
 61 cctcccgag tggccttgc agggtgttgg agccctcggt ctgcggcggt cggctctgg
 121 ggccaaggct gggttccct catgtatggc aagagctcta ctcgtcggt gcttcttctc
 181 cttggcatac agctcacagc tcttggcct atagcagctg tggaaattta tacctcccgg
 241 gtgctggagg ctgttaatgg gacagatgct cggtaaaat gcactttctc cagcttgcc
 301 cctgtgggtg atgctctaac agtgacctgg aatttcgtc ctctagacgg gggacctgag
 361 cagttgtat tctactacca catagatccc ttccaaccca tgagtggcg gtttaaggac
 421 cgggtgtctt gggatggaa tcctgagcgg tacgtgcct ccattccctc ctggaaactg
 481 cagttcgacg acaatggac atacacccgc caggtaaga acccacctga tggatggg
 541 gtgatagggg agatccggc cagctcggt cacactgtac gttctctga gatccactc
 601 ctggctctgg ccattggc tcgcctgtca ctgtatgtca taatgtaat tgtagtggc
 661 ctctccagc attaccggaa aaagcgatgg gccgaaagag ctcataaaat ggtggagata
 721 aaatcaaaaag aagaggaaag gctcaaccaa gagaaaaagg tctctgttta tttagaaagac
 781 acagactaac aatttttagat ggaagctgat atgatttcca agaacaagaa ccctagttt
 841 tcttgaagtt aatggaaact ttcttggc ttttccagtt gtgaccctgt ttccaaccag
 901 ttctgcagca tattagattc tagacaagca acaccctct ggagccagca cagtgcct
 961 ccatatcacc agtcatacac agcctcatca ttaaggctt atttaatttc agagtgtaaa
 1021 tttttcaag tgctcattag gttttataaa caagaagcta cattttgcc cttagacac
 1081 tacttacagt gttatgactt gtatacacat atattggat caaaaggat aaaagccat
 1141 ttgtctgtta catttcctt cacgtatttc tttagcgc acttctgtca ctaaagttaa
 1201 tggtttact ctcttcctt cccacattt caattaaaag gtgagctaa gctcctcggt
 1261 gtttctgatt aacagtaat cctaaattca aactgttaaa tgacatttt attttatgt
 1321 ctctccttaa ctatgagaca catcttgcatt tactgaattt cttcaataat tccagggtat
 1381 agattttgt tgtttgcattt attaatccaa gatttacaat agcacaacgc taaaatcac
 1441 agtaactaca aaaggttaca tagatatgaa aagattggca gaggccattt caggatgaat
 1501 cacttgtcac ttttcttcgt tgctggaaa aataatcaac aatgtgggtc tttcatgac
 1561 agtgcggat agtttagctt actatgttc ccccccaatt caatgtatca taacaacaga
 1621 gcaaagtcta tgctcattt cagactggaa tcattaagta attaataaa aaaattgtga
 1681 aacagcatat tacaagtttggaaaatttcagg gctgggtaaa aaaatcaact ctaaatgtat
 1741 ataattttgt acagtttat attaaactct gagaactaga agaaatttattt aactttttt
 1801 ctttttaat tctaattcac ttgtttattt tgggggagga agactttggat atggagcaaa
 1861 gaaataccaa aactacttta aatggataa aaccaacttt attttttttt tccccccatac
 1921 tggtagataa agcaaactt ataagtgggc tatttggaa aagtttacaa gcttaagata
 1981 cagaaggcatt tggtcaaagg atagaaagca tctaaaatggat gtcgtcaag atcaatctt
 2041 acagatttttgcatttgcatttgcacttgcac tggactgcag atgtttttt ttttaacaaa
 2101 ctggaaattttt caaacagatt atctgtattt aaatgtatgc accttgcataat ttttccata
 2161 ctattttttta aaaaattgtt tgatttacat atgaacctca gttctgaaat tcattacata
 2221 tctgtctcat tctgcctttt atactgtctt aaaaagcaaa gttttaaatg gcaattttaa
 2281 aactgttaat tacatctgaa ggcttatataat cctttatca cattttatataat ttttcttca
 2341 caattctaac ctttggaaat attataactg gatatttctt caaacagatg tcctggatga
 2401 tggtagcttgcatttgcacttgcac tggatggaa aatgtatgc acgtttttt ccggcaaaaat
 2461 ttgttagcttgcatttgcacttgcac tggatggaa aatgtatgc acgtttttt ccggcaaaaat
 2521 ctttccttaa gaggactttt gtattgtat ttatgttta ttatgttta aacactatgt
 2581 aaataaaacct ttagtaataa agaattatca gttataaaaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
EPH рецептор A2	EPHA2	NM_004431	27

1 attaaggact cggggcagga ggggcagaag ttgcgcgcag gcccggggc gggagcggac
 61 accgaggccg gcgtgcaggc gtgcgggtgt gcccggccg ggctcggggg gatcgaccg

121 agagcgagaa ggcggccatg gagtccagg cagccccgcgc ctgttcgccc tgctgtggg
181 gctgtgcgct ggccggcc ggcggcgcg aggcaagga agtgtactg ctggacttt
241 ctgcagctgg agggagctc ggctggctca cacaccgta tggcaaaggg tgggaccttg
301 tgcagaacat catgaatgac atggcatct acatgtactc cgtgtcaac gtgatgtctg
361 ggcaccagga caactggc cgccacaact gggtgtaccc aggagaggct gacgctatct
421 tcattgagct caagttact gtacgtact gcaacagctt ccctggggc gccagctct
481 gcaaggagac ttcaacctc tactatgccc agtcggacct ggactacggc accaacttcc
541 agaagcgctt gttcaccaag attgacacca ttgcgcccga tgagatcacc gtcagcagcg
601 acttcgaggg acgccacgtg aagctgaacg tggaggagcg ctccgtgggg cgcgcacccc
661 gcaaaggctt ctacctggcc ttccaggata tcgggtctg tgcgtgcgtg ctctcogtcc
721 gtgtctacta caagaagtgc cccgagctgc tgcaggcct gcccaccc cctgagagcca
781 tcgcccggc tcatgtcacct tccctggcca ctgtggccgg cacctgtgtg gaccatgccc
841 tgggtccacc ggggggtgaa gagcccgta tgcactgtgc agtgatggc gagtggctgg
901 tggccattgg gcagtgcctg tgccaggcag gctacgagaa ggtggaggat ggcctgcccagg
961 cctgctcgcc tggattttt aagtttggagg catctgagag cccctgctt ggtgtccctg
1021 agcacacgct gccatccccct gaggggtgcca cctcctgcga gtgtgaggaa ggcttcttcc
1081 gggcacctca ggacccacgca tcgatgcctt gcacacgacc cccctccggcc ccaacactacc
1141 tcacagccgt gggcatgggt gccaagggtgg agctgcgtg gacgccccct caggacagcg
1201 gggcccgca ggacattgtc tacagcgtca cctgcgaaca gtgtggccc gagtctgggg
1261 aatgcggggcc gtgtgaggcc agtgtgcgtt actcggagcc tcctcactggc ctgaccggc
1321 ccaagtgtgac agtgagggcacttggagcccc acatgaacta cacccatcacc gtggaggccc
1381 gcaatggcggt ctcaggcctg gtaaccaggc gcagcttcg tactgcccagt gtcagcatca
1441 accagacaga gccccccaaag gtgaggctgg agggcccgag caccacccctg cttagcgtct
1501 cctgggcatccccccggc cagcagagcc gagtgtggaa gtacgggtt acttacccggc
1561 agaaggggaga ctccaaacagc tacaatgtgc gccgcaccg ggtttctcc gtgaccctgg
1621 acgacctggc cccagacacc acctacctgg tccagggtgca ggcactgacg caggaggccc
1681 agggggccgg cagaagggtg cacaattcc agacgtgtc cccggaggga tctggcaact
1741 tggcgggtat tggcggctg gctgtcggtg tggctctgt tctgtgtctg gcaaggatgg
1801 gcttctttat ccaccgcagg aggaagaacc tgaagacata cgtgacccccc cacacatatg
1861 acttctccaa gtcagaacaa ctgaagcccc tgaagacata caccatcatcc tgcgtactc
1921 agaccccaa ccaggctgtg ttgaagttca gggaggtgta caagggcatg ctgaagacat
1981 ggcaaggt gatcgagca ggagagttt gggaggtgta caagggcatg ctgaagacat
2041 cctcggggaa gaaggagggtg ccgtggcca tcaagacqct gaaagccggc tacacagaga
2101 agcagcgagt ggacttcctc ggcggggccg gcatcatggg ccagttcagc caccacaaca
2161 tcatccgcct agagggcgtc atccaaat acaaggccat gatgatcatc actgagataca
2221 tggagaatgg ggccctggac aagttccttc gggagaagga tggcggatcc agcgtgtc
2281 agctgggtgg catgctgcgg ggcacatcgacatggcatgaa gtacctggcc aacatgaact
2341 atgtgcaccg tgacctggct gcccgcaca tccctgtca cagcaacctg gtctgcaagg
2401 tgcgtactt tggcctgtcc cgcgtctgg aggacgaccc cgaggccacc tacaccacca
2461 gtggcggcaa gatccccatc cgctggaccg ccccgaggc catttcctac cggaaagttca
2521 cctctgcacag cgacgtgtgg agctttggca ttgtcatgtg ggaggtatg acctatggog
2581 agcgcccta ctggaggtt tccaaaccacg aggtgtatgaa agccatcaat gatggcttcc
2641 ggctcccccac acccatggac tgccctccg ccatctacca gctcatgtatcagtgctgg
2701 agcaggagcg tggccggccg cccaaagttcg ctgacatctg cagcatctg gacaagctca
2761 ttctgtcccccc tgaacttcctc aagaccctgg ctgactttga ccccccgtg tctatccgg
2821 tccccagcac gagcggctcg gaggggggtgc cttccgcac ggtgtccgag tggctggagt
2881 ccatcaagat gcagcagttt acggagact tcatggcggc cggctacact gccatcgaga
2941 aggtgggtca gatgaccaac gacgacatca agaggattgg ggtggggctg cccggccacc
3001 agaagcgcat cgcctacagc ctgtgggac tcaaggacca ggtgaacact gtggggatcc
3061 ccatctgagc ctgcacaggc cttggagccc catcgccaa gaatacttga agaaacagag
3121 tggctccctt gctgtccat gctggggccac tggggacttt atttatttct agttctttcc
3181 tccccctgca acttccgctg aggggtctcg gatgacaccc tggcctgaaatgaggatgg
3241 accagggtat ctgggtctgg ccctctttcc ctgcgagacg cacacagctg agcaacttagc
3301 aggcaccggc acgtccccagc atccctggag caggagcccc gccacagctt tggacagac
3361 atataggata ttcccaagcc gaccccttcc cgccttctc ccacatgagg ccatctcagg
3421 agatggaggg ctggccctcg cgccaaagttaa acagggttacc tcaagccccca ttccctcaca
3481 ctaagagggc agactgtgaa ctgtactggg tgagacccaa agcgtccct gtcctcttag
3541 tgccttctt agaccctcg gccccatctt catccctgac tggccaaacc cttgtttcc
3601 tggcccttttcaagatgtttt ggttgtgttg aggtttttaa atatatattt tgcgttttgc
3661 ggagagaatg tgcgtgtgt gcaaggggcc cgcgcaggc tggggacaga ggtgtcaaa
3721 cattcgtgag ctggggactc agggaccggc gtcgcaggag tgcgtgcgtt atgcggccatgt
3781 cggccccatc tctcatctt ttggataagt ttctattctg tgcgtgtttaa agattttgc
3841 ttgttggaca tttttttcga atcttaattt attatttttt ttatatttat tgcgttttttt
3901 tgcattttt ctgcgtctggc ataaagttgc agatgattca aaccggaaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
интегрин, альфа 6	ITGA6	NM_000210	28

1 aacggggctca ttccagcggtc gcgagactgcc cgcgagggggg agcggccggaa cgagagacgc
61 gaccgggtccc ggggggtgggg cccggggcggcag cggcgagagg aggccaagg ggctgcggta
121 gcagcagegc ggcagcctcg gacccagccc ggagcgcagg gggccggctg caggcccccg
181 ctccccctccc cgtgcgtccg cccatggccg cgcggggca gctgtgtttt ctctacccgt
241 cggggggct cctgtccccgg ctcggcgcag cttcaactt ggacactcgg gaggacaacg
301 tgatccggaa atatggagac cccggggagcc tcttcgctt ctcgctggcc atgcactggc
361 aactgcagcc cgaggacaag cgctgttgc tcgtggggc cccggggca gaagcgctt
421 cactgcagag agccaaacaga acggggggc tgtacagctg cgacatcacc gcccggggc
481 catgcacgcg gatcgagttt gataacgcgatg ctgaccac gtcagaaaagc aaggaagatc
541 agtggatggg ggtcacccgc cagagccaaag gtccaggggg caaggtcgtg acatgtgctc
601 accgatataa aaaaaggcag catgttaata cgaagcagga atcccgagac atcttggc
661 ggtgttatgt cctgagtcag aatctcagga ttgaagacga tatggatggg ggagattgg
721 gcttttgtga tggggcattt agaggccatg agaaaatttg ctcttgcag caaggtgttag
781 cagctacttt tactaaagac tttcattaca ttgtatttg agccccgggt acttataact
841 gaaaaaggat tgttcgtgtt gacaaaaga ataacactt ttttgcacatg aacatcttg
901 aagatgggc ttatgaagtt ggtggagaga ctgagcatga taaaaagtctc gttcctgttc
961 ctgctaacaag ttacttaggt ttttcttgg actcaggaa aggtattttt tctaaagatc
1021 agatcaactt tttatctggt gctcccagag ccaatcacag tggagccgtg gtttgcgt
1081 agagagacat gaagtctgca catctctcc ctgagcacat attcgatggaa agaggtctgg
1141 cctcttcatt tggctatgtat gtgggggtgg tggacctaa caaggatggg tggcaagata
1201 tagttattgg agccccacag tattttgata gagatggaga agttggaggt gcagtgtatc
1261 tctacatgaa ccagcaaggc agatggaaata atgtgaagcc aattcgtttt aatggaaacc
1321 aagattctat gttggcatt gcagtaaaaa atattggaga tattaatcaa gatggctacc
1381 cagatattgc agttggagct ccgtatgtt acttggaaa gtttttatac tatcatggat
1441 ctgcaaatgg aataaaataacc aaacccaacac aggttctcaa gggtatatac ctttatttt
1501 gatattcaat tgctggaaac atggacctt atcgaaattt ctaccctgtat gtttgcgtt
1561 gttccctctc agattcagta actatttca gatcccccc tttgtattat attcagaaaa
1621 ccatcacagt aactccaaac agaattgacc tccgcccagaa aacagcgtgt gggcgccta
1681 gttggatatac cttccagggtt aaatctgtt ttgaatatac tgctaaaaacc gctggttata
1741 atccctcaat atcaatttttgg gcacacttgc aagctaaaa agaaaagaaga aatctggc
1801 tatectcaag agttcagttt cggaaaccaag gttctgagcc caaatataact caagaactaa
1861 ctctgaagag gcagaaacag aaagtgttca tggagggaaac cctgtggcta caggataata
1921 tcagagataa actgcgtccc attcccataa ctgcctcagt ggagatccaa gagccaagct
1981 ctcgttaggcg agtgaattca ctccagaaag ttcttcaat tctgaattca gatgaaccca
2041 agacagctca tattgtatgtt cacttcttaa aagaggatg tggagacgac aatgtatgt
2101 acagcaacct taaaactagaa tataaaatttt gcacccgaga agggaaatcaa gacaaatttt
2161 ctatattacc aattcaaaaaa ggtgtaccag aactagtttct aaaagatcag aaggatattt
2221 cttagaaat aacagtgcaca aacagccctt ccaacccaaag gaatcccaca aaagatggcg
2281 atgacgccccca tgaggctaaa ctgatttgc cgtttccaga cactttaacc tattctgtcat
2341 atagagaact gagggtttt cctgagaaac agttgagttt tttgtggcaac cagaatggct
2401 cgcaagctga ctgtgagctc gggaaatccctt taaaaagaaa ttccaaatgtc acttttatt
2461 tggttttaag tacaactgaa gtacccctt acaccccaag tctggatatt aatctgaagt
2521 tagaaacaaac aagcaatcaa gataattttgg ctccaaattac agttaaagca aaagtggta
2581 ttgaactgtt tttatccgtc tcggggatgtt ctaaacccctt ccagggtgtat tttggaggt
2641 cagttgttgg cgagcaagct atgaaatctg aagatgaagt gggaaatgtt atagagtatg
2701 aattcagggt aataaaactta ggtttttttt ttacaaacccctt cggcacagca accttgaaca

2761 ttcagtggcc aaaagaaaatt agcaatggga aatggttgct ttatgggtg aaagttagaat
 2821 ccaaaggatt gaaaaaggta acttgtgagc cacaaggaa gataaactcc ctgaaccta
 2881 cgagactca caactcaaga aagaaacggg aaattactga aaaacagata gatgataaca
 2941 gaaaatttc tttatggct gaaagaaaaat accagactt taactgttagt gtgaacgtga
 3001 actgtgtgaa catcagatgc cgcgtcgccc ggctggacag caaggcgtct cttatggc
 3061 gctcgagggtt atggaacagc acatttcttag aggaatattc caaactgaac tacttggaca
 3121 ttctcatcg agccttcatt gatgtgactg ctgctgccga aaatatcagg ctgccaatg
 3181 caggcaactca ggttcgagtg actgtgttc cctcaaaagac ttagctoag tattcgggag
 3241 taccttgggt gatcatccta gtggcttattc tcgctggat cttgatgctt gcttattag
 3301 tggttataact atgaaagtgt ggtttctca agagaaataa gaaagatcat tatgatgcca
 3361 catatcacaa ggttgagatc catgctcagc catctgataa agagaggctt acttctgtat
 3421 catagtattt atctacttct gtaattgtgt ggattcttta aacgctctag gtacgatgac
 3481 agtggccccca gataccatgc tgtaaggatc cggaaaagaag agcgagagat caaagatgaa
 3541 aagtatattt ataaacccatg aaaaaaaacag tggatcaca agtggaaacgaaatgaaagc
 3601 tactcatagc gggggccctaa aaaaaaaaaaag cttcacagta cccaaactgc tttttccaaac
 3661 tcagaaattt aatttggatt taaaagcctg ctcaatccctt gaggactgat ttcagagtga
 3721 ctacacacag tacgaaccta cagttttaac tggatattt gttacgttagt ctaaggctcc
 3781 tggttgcac agccaaattt aaaaacttggt gaatggatt ttctttaact gccgttattt
 3841 aactttctgg gttccctta ttttggctt ggctgactta catcatgtgt tggttgggg
 3901 cctgcccagt tgcactcagg tgacatcctc cagatgtgt agctgaggag gcacctacac
 3961 tcacctgcac taacagatg gccgtccctt cctcgggctt gctgcgcaga cgtccatcac
 4021 gttagctgtc ccacatcaca agactatgcc attgggttag ttgtttaactt acggaaaatg
 4081 ctgtcttaaa ctaatgtgc aatagaaggt gatgttgcctt ccctaccgtc ttttctgtt
 4141 tcctagctgt gtgaaataccct gctcacgtca aatgcataca agtttcatc tcccttcac
 4201 taaaacacac aggtgcaaca gacttgaatg ctatgttatac ttatggatattt atggatattt
 4261 tttttctttt tcttacaaa ccattttttt attgactaactt aggccaaaga gtcctcagg
 4321 tacccttcag gttggtttaa tcaatcagaat ttagagcatg ggaggtcatc actttgaccc
 4381 aaattattttt ctgcaaaaaag aaaaatctta taaatgtacc agagagagtt gtttataaa
 4441 cttatctata aactataacc tctccttcat gacagcctcc accccacaaac cccaaagggtt
 4501 taagaatag aattataact gtaaaagatgt ttatccagg cattggatattt ttttacttt
 4561 agaaggcctgc ataatgtttc tggatttcat actgttaacat tcaggaattt ttggagaaaa
 4621 tgggttattt cactgaactc tagtgcgtt tactactgc tgcaataact gtatatttcag
 4681 gacttggaaag aatgggtgaa tgcctatgtt ggatccaaac tgatccagta taagactact
 4741 gaatctgtca cccaaacactt taatcagtgatc gtcgttgcattttttt tttgtttcc
 4801 cccctatctg tattccaaa aattacttggggcttaaattt aacaagaact taaaattgt
 4861 ttttaattttt aaaaatggca ggggtggaa ttattactt atacattcaa cagagactga
 4921 atagatatga aagtgattt ttttaattt ccattgttca caatgtttaag ttatatgggg
 4981 agcaacagca aacaggtgtt aatttggattt ggatataactt taagcgttgcattttt
 5041 aaagaataga acacagttt tagtgcactt gttgtttgg gggggcttt ttctttccg
 5101 aaatcttaaa ccttaagata ctaaggacgt tttttgggtt gtactttgaa attcttagtgc
 5161 aaaaaatata ttttgggttac aaaaattttt gtaaaacagg ttataacactt gttttaagtc
 5221 tcagtttctt gcttggggaa ctgtgttccc taatgtgttt agattgttagt attgctaagg
 5281 agctgataact ttgacagtgt tttagacactt gtgtactaa aaaaaagatg aatgtcctga
 5341 aaagggtgtt gggagggtgg ttcaacaaag aacaaagat gttatgggtt ttagatttt
 5401 gttgtttaaa aatgtcatct caagtcaagt cactggctcg tttgcattttt atacattttt
 5461 gtactaacta gcattgtaaa attttttcat gattagaaat tacctgtggaa tattttgtata
 5521 aaagtgtgaa ataaattttt tataaaatgtt ttcattgttt cgtaaacacag cattgttat
 5581 gtgaagccaa ctctaaaattt ataaatgtaca acctgttcaat tcttatttcat caaaccacaaag
 5641 ttcaatgtttt ttatgggtt gttctcatgtt aatctcatgtt cagccaaaga tactgtgtcc
 5701 aaagcaatgg gattcgggggt tttttctgtt ttctgttca tttgtgtat cctcaatgtt
 5761 ttcatttcc ttctttatgtt taaaagaaa cctacaggtt tttacaacc

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
член 21 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей	TNFRSF21	NM_014452	29

1 gccaccacgt gtgtccctgc gcccgggtggc caccgactca gtccctcgcc gaccagtctg
 61 ggcagcggag gaggggtggtt ggcagtggct ggaagcttgc ctatgggaag ttgttcccttt
 121 gctctctcgc gcccagtcct cctccctgt ttcctcgcg cgtgtcgaa ggagagcacc
 181 cggagacgcg ggctgcagtc gcccggctt ctcggcgcct gggcggccgc gcccgtggc
 241 aggtgctgag cgcccctaga gctcccttg ccgcctccct cctctgccc gcccgcagcag
 301 tgcacatggg gtgttggagg tagatggct cccggccgg gaggcggcgg tggatgcggc
 361 gctggcaga agcagccgc gattccagct gcccggcgc cccggcgcgc ccctgcgagt
 421 cccccgttca gccatgggg a cctctccgag cagcagcacc gcccctgcct cctgcagcc
 481 catcgccccg c gagccacag ccacgatgat cgcggcgtcc cttctctgc ttggattcct
 541 tagcaccacc acagctcgc cagaacagaa ggcctcgaa atcattggca cataccggca
 601 tggatggcgt gcccacggcc aggtgcttaac ctgtgacaag tgcggcggcag gaaccttatgt
 661 ctctgagcat tgtaccaaca caagcctgcg cgtgtcgac agttggccctg tggggaccc
 721 taccaggcat gagaatggca tagaaaaatg ccatgactgt agtcagccat gcccataggc
 781 aatgatttag aaattacattt gtgtgcctt gactgaccga gaatgcatt gcccacccctgg
 841 catgtttccag tctaaccgtt cctgtcccccc ccatcagggtg tgcctgtgg gttgggggtgt
 901 gccggaaa gggacagaga ctgaggatgt gccgtgtaa cagtgtgtc ggggtaccc
 961 ctcagatgtt cctcttagt gatgaaaatg caaacatac acagactgtc tgagtcaaaaa
 1021 cctgggtgtt atcaaggccgg ggaccaagga gacagacaac gtcgtggca cactccgc
 1081 cttctccagc tccacactc cttccctgg cacagccatc tttccacgc ctcgacacat
 1141 gggaaaccat gaagtccctt cttccactt tttccaaa ggcataact caacagaatc
 1201 caactcttct gcctctgtt gaccaaagg actgagtagc atccaggaag ggacagtccc
 1261 tgacaacaca agtcagcaa gggggaaagga agacgtgaac aagaccctcc caaacattca
 1321 ggttagtcaac caccagcaag gccccccacca cagacacatc ctgaagctgc tgccgtccat
 1381 ggaggccact gggggcgaga agtccagcac gcccataag ggccccaaaga ggggacatcc
 1441 tagacagaac ctacacaagc attttgcacat caatgagcat ttgcctgtt tgatttgtct
 1501 ttctctgtt ctgggtctt tgggtattgt ggtgtcgat atccggaaa gtcgaggac
 1561 tctggaaaag gggcccccggc agatcccg tgccattgtg gaaaaggcag ggctgaagaa
 1621 atccatgact ccaacccaga accggggagaa atggatctac tactgcaatg gccatggat
 1681 cgatatctt aagtttgcattt cagcccaatg gggaaaggccag tggaaagata tctatcatt
 1741 tctttgcattt gccaatgtt gggaggttgc tgcttctcc aatgggtaca cagccgacca
 1801 cgagcgggccc tacgcagtc tgcaactg gaccatccgg gggccggagg ccagcctcgc
 1861 ccagctaatt agcccccgc gccagcccg gagaacacat gttgtggaga agattcgtgg
 1921 gtcgtggaa gacaccaccc agctggaaac tgacaaacta gtcgtccca tgagccccag
 1981 cccgcttagc ccgagccca tccccagccc caacgcggaa cttgagaatt ccgcctctt
 2041 gacgggtggag cttcccccac aggacaaagaa caaggcttc ttcgtggatg agtcgagcc
 2101 cttctccgc tgcgtacttca catccagcg ctcctccgcg ctgagcaga acggttccctt
 2161 tattacaaa gaaaagaagg acacagtgtt gccgcaggta cgcctggacc cctgtgactt
 2221 gcagccatc tttgtatgaca tgctccactt tctaaatccct gaggagctgc gggtgattga
 2281 agagattccc caggtgttggg acaaaactaga ccggcttcc gaaattatgt gagtcagag
 2341 ccaggaagcc agccagaccc tcctggactc tggtttatacg catctccctg acctgtgtt
 2401 gaacataggg atactgcatt ctggaaattt ctcattttt tggcagggtt gttttttat
 2461 ttctctgtt ttctgtt tttttttt tttttttt tttttttt tttttttt tttttttt
 2521 tgcgtgtgt tgcgtgtgt ttaacacag aatatggcca gtgcggatgt tctttctt
 2581 tctctcttc ttt
 2641 cagggtgttac tgcgtgttgg
 2701 ttttgccttc ttatgttattt tcaagattat tctgtgttact ttaaatttttac ttaacttacc
 2761 ataaatgcag tgcgtgttgg
 2821 ataatggcat tttgtgttgg
 2881 ttt
 2941 agatgg
 3001 ttt
 3061 ttgtatgttt ttccacctggc caccgtgttag aatgtttgtat tacttgtact cttcttgc
 3121 taatatgttc tggctggag aaatgaaatc ctcaagccat caggatttgc tattaatgt
 3181 gcttgcacac tggccacca aagaacttga acttcaccc ttaggatgtt agctgttgc
 3241 gaacacattt ctgcactttt gaaagtcaaa atcaagtgcg agtggccccc tttccataga
 3301 gaatttgcgg agctttgcctt taaaagatgt ctgtttttt atatacacaat aatcaatagg
 3361 tccaaatcttc ttcataaggcc tttgtcttgg tggatttccct tcaccaatta cttaattaa
 3421 aaatggcttc aactgttgg
 3481 aatgttgcctt ctaatgttca gttgtgttgggggggggggggggggggggggggggggggg
 3541 gttgtgtgttgg
 3601 tactaatat ttaataaaca ttaggtttt gtttttttttttttttttttttttttttttttttt

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
трансмембранный белок 3 суперсемейства 4	TM4SF3	NM_004616	30

1 agtccccag gagctatgac aagcaaagga acataactgc ctggagatag ccttcgcgt
 61 atttaaatgt ccgtggatac agaaatctc gcaggcaatg tgctccagag catattgcag
 121 gacaaggctg taacgaatag taaaattcac ggcacatctgga ttccataatcc ttttccgaaa
 181 tggcaggtgt gaggcctgt ataaaatatt ctatgttac cttcaacttc ttgttctggc
 241 tatgtgtat cttgatccta gcattagcaa tatgggtacg agtaagcaat gactctcaag
 301 caattttgg ttctgaagat gtaggctcta gctccctacgt tgctgtggac atattgattg
 361 ctgttagtgc catcatcatg attctggct tcctggatg ctgcgggtct ataaaagaaa
 421 gtcgctgcat gcttctgttg ttttcatacg gcttgcctt gatccgtc ctgcagggtgg
 481 cgacaggat cctaggagct gtttcaaat ctaagtctga tcgcattgtg aatgaaactc
 541 tctatgaaaa cacaagctt ttgagcggca caggggaaag tgaaaaacaa ttccaggaag
 601 ccataattgt gtttcaagaa gagtttataat gctgcgggtt ggtcaatggc gctgctgatt
 661 ggggaataaa ttttcaacac tttcctgtat tatgtgcctg tctagataag cagagaccat
 721 gccaaagcta taatggaaaa caagtttaca aagagacctg tattttttc ataaaagact
 781 tcttggcaaa aaatttgatt atagtttgc gaatattcatt tggactggca gttatttgaga
 841 tactgggtt ggtttttct atggcctgt attggcagat cgggaacaaa tgaatctgtg
 901 gatgcatcaa cctatcgta gtcaaaccctt tttaaaatgt tgcttggct ttgttaattt
 961 aaatatgtaa gtgttatata agtcaggagc agtgtctt ttttttttcaatgtc tcggcttagct
 1021 agaccacaga tatcttctatg acatattgaa cacatttaag attttgagggaa tataaggaa
 1081 aatgatatga atgtgttattt ttactcaaaa taaaagtaac tgtttacgtt

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
интерлейкин 18 (интерферон-гамма- индуцирующий фактор)	IL18	NM_001562	31

1 attctctccc cagcttgctg agcccttgc tcccctggcg actgcctgga cagtcagcaa
 61 ggaattgtct cccagtgcattt tttgcctcc tggctgccaa ctctggctgc taaagcggct
 121 gccacctgtc gcagtttaca cagcttcggg aagaggaaag gaacctcaga ctttcagat
 181 cgcttcctct cgcaacaaac ttttgcgc aggaataaaag atggctgcgc aaccagttaga
 241 agacaattgc atcaactttt tggcaatgaa atttatttgc aatacgcctt actttatagc
 301 tgaagatgt gaaaacctgg aatcagatta ctttggcaag cttgaatcta aattatcgt
 361 cataagaaat ttgaatgacc aagttctt cattgaccaaa ggaaatcggc ctctatttgc
 421 agatatgact gattctgact gttagagataa tgcacccccc accatatttta ttataagtat
 481 gtataaaagat agccagccta gaggtatggc tgtaactatc tctgtgaatgt gtgagaaaat
 541 ttcaactctc ttctgtgaga acaaaattat ttcccttaag gaaatgaatc ctccgtataa
 601 catcaagat acaaaaatgt acatcatatt ctttcagaga agtgtcccgac gacatgataa
 661 taagatgcaat tttgaatctt catcatacga aggatactttt ctagcttgcg aaaaagagag
 721 agacctttttaaactcattt tggaaaaaaa ggtgaattt ggggatagat ctataatgtt
 781 cactgttcaa aacgaagact agcttataaa atttcatgcc gggcgcagtg gctcacgcct
 841 gtaatcccag ccctttggga ggctgaggcg ggcagatcac cagaggctcg gtgtcaaga
 901 ccagcctgac caacatgggtt aaacctcatac tctactaaaa atacaaaaaaa ttagctgagt
 961 gtagtgacgc atgcccctcaat tcccagctac tcaagaggct gaggcaggag aatcaacttgc
 1021 actccggagg tagaggttgc ggtgagccga gattgcacca ttgcgtctta gcctgggca
 1081 caacagcaaa actccatctc aaaaataaa ataaataaaat aaacaaataaa aaaattcata
 1141 atgtg

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
костный морфогенетический белок 4	BMP4	NM_130850	32

1 gagggaggggg ccgcggggga agaggaggag gaaggaaaaga aagaaagcga gggagggaaa
 61 gaggagaag gaagatgcga gaaggcagag gaggagggag ggagggaaaagg agcgccggagc
 121 cggcccccga agcttaggagc cattccgtag tgccatcccc agcaacgcac tgctcagct
 181 tccctgagcc ttcccgacaa gtttggctca gattggctgt caagaatcat ggactgttat
 241 tatatgcctt gtttctgtc aagacaccat gattcctgtt aaccgaatgc tgatggcgt
 301 ttatattatgc caagtccgtc taggaggcgc gagccatgtc agtttgatac ctgagacggg
 361 gaagaaaaaa gtcgcccaga ttcaaggcca cgcggggaga cgccgcctcg ggcagagcca
 421 tgagctctcg cgggacttcg aggccacact tctgcagatg tttgggctgc gccgcggccc
 481 gcagcctagc aagagtgcgc tcattccgga ctacatgcgg gatcttacc ggcttcagtc
 541 tggggaggag gaggaaagagc agatccacag cactggctt gatgtatccgt aggcggccgc
 601 cagccgggcc aacaccgtga ggagcttcca ccacaagaa catctggaga acatcccagg
 661 gaccagtgaa aactctgtt ttgcgttccctttaaacctc agcagcatcc ctgagaacga
 721 ggcgatctcc tctgcagage ttccggcttcc cggggagcag gtggaccagg gcccgtattg
 781 gaaaaggggc ttccaccgtt taaacattha tgaggttatg aagcccccaag cagaagtgg
 841 gcctgggcac ctcatcacac gactactgga cacgagactg gtccaccaca atgtgacacg
 901 gtggaaact ttgtatgtga gcccgcgtt ctttcgttgg accccggaga agcagccaa
 961 ctatggctt gccattgagg tgactcacct ccatcagact cggacccacc agggccagca
 1021 tgtcaggatt agccgatcgt tacctcaagg gagttggaaat tggggccagc tccggccct
 1081 cctggcttcc ttggccatg atggccgggg ccattgcctt acccgacgccc ggaggccaa
 1141 gctgtacccct aagcatcaact cacagcgggc caggaagaag aataagaact gccggccca
 1201 ctcgccttat gtggacttca gcgatgtggg ctggatgtac tggattgtgg ccccacccagg
 1261 ctaccaggcc ttctactgcc atggggactg ccccttcca ctggctgacc acctaactc
 1321 aaccaaccat gccattgtgc agaccctgtt caattctgtc aattccagta tccccaaagc
 1381 ctgttgtgtg cccactgaac tgagtgcattt cccatgcgt tacctggatg agtata
 1441 ggtgtactg aaaaattttt aggagatgtt agtagagggg tgggggtgcc gctgagatca
 1501 ggcagtcctt gaggatagac agatatacac accacacaca cacacacat acaccacaca
 1561 cacacgttcc catccactca cccacacact acacagactg cttccttata gctggacttt
 1621 tattttaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaaatggaaa aaatccctaa acattcacct tgacccattt
 1681 tatgacttta cgtgcaaatg ttttgaccat attgatcata tattttgaca aaatatattt
 1741 ataactacgt attaaaaagaa aaaaataaaa tgagtcatca ttttaaaggt

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
сфингомиелинфосфодиэстераза, кислая сфингомиелиназа- подобная 3В	SMPDL3B	NM_014474	33

1 ccagatcata ccctgctggg caaaggagga agagccagag gatccagacg ctttggagga
 61 cttggAACAC ctgttaacagg acaaggagtt ctgcgtcaggc acgtggccac agaaaactac
 121 ttaggaAGCC tgggtgaga acaacaacag tgcctgagaa tcccacggct ctgggaagt
 181 gagcccccag gatgaggctg ctgcctggc tgatttccct ggcttaactgg ggaggtgcc
 241 gggctgaacc agggaaagtcc tggcacatcg ctgacactgca ctttggccct gactacaagg
 301 tatccaaaga cccctccag gtgtgcccattt cagctggatcc ccagccagtg cccgacgcag
 361 gcccctgggg tgactaccc tttgtatttc ctttggggccctt catcaactcc tccatctatg
 421 ccatgaagga gattgagcca gagccagact tcatctctg gactgggtat gacacgcctc
 481 atgtgcccga tgagaaactg ggagaggcag ctgtactgga aatttggaa cgcctgacca
 541 agctcatcag agaggctttt ccagatacta aagtctatgc tgctttggaa aatcatgatt
 601 ttcaccccaa aaaccaggatcc ccagctggaa gtaacaacat ctacaatcag atagoagaac
 661 tatggaaacc ctggcttagt aatgagttca tgcgtctt caaaaaaaaagt gccttctact
 721 gtgagaagct gcccgggtccc agcggggctg ggcgaaattgt ggtcctcaac accaatctgt
 781 actataccat caatgcgtc acagcagacat tggggaccc tggccagcag ttccactggc
 841 tggaaagatgt gctgaccat gcatccaaag tggggacat ggtgtacatt gtcggccacg
 901 tggcccccggg gtttttgag aagacgcaaa acaaggcatg tttccggag ggcttcaatg
 961 aaaaataacctt gaaagggtggc cggaaagcatc atcgcgtcat agcaggccag ttcttcgggc
 1021 accaccacac cgacagctt cggatgtct atgatgtac aggtgtcccc ataagccca
 1081 tggcatcac acctggagtc accccatgga aaaccacatt acctggagtg gtcaatgggg
 1141 ccaacaatcc agccatccgg gtgttcaat atgaccgagc cacactgagc ctgaaggaca
 1201 tggtgaccta cttcatgaaat ctgagccagg cgaatgtca ggggacgcg cgctggagc
 1261 tcgagtacca gctgaccggc gcttatgggg tggccggacgc cagcggccac tccatgcaca
 1321 cagtgctgga cccgcacatcgctt gtcgttccat gtcgttccat gtcgttccat
 1381 cagtcacgtt cttgtctggg gtttacacca cttgtctgtt tgcctctgtc accacgccc
 1441 tgcggccaggt ggacattgac gcttacacca cttgtctgtt tgcctctgtc accacgccc
 1501 tggcccccggg cccgcgtctt gtcgttccat gtcgttccat gtcgttccat
 1561 ctggccaggtt caccatccat gtcgttccat gtcgttccat gtcgttccat
 1621 agctggccct tccaccat tttttttttt tgaggagttttt actgaaatag gacaaccgaa
 1681 tcaggaagcg aagcccccagg agctgcagcc atccgtgatc ggcggactgactc actccagcct
 1741 gggcgacaaa gccagactt cttccaaaaac aaaccagaaaa cagaaaaagaa atgacgaccc
 1801 aagacccccc tacaaggata cttcttttgc gtattatgtt ttactcaca aacaagctc
 1861 atcatcgat tggaaaaaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
трансмембранный протеаза, серин 2	TMPRSS2	NM_005656	34

1 cgcgagactaa gcaggaggcgc gaggcgggagg cgaggaggcga ggggcggggaa ggcggccct
61 gagcgcggca ggtcatattt aacattccag atacatatca ttactcgatg ctgttgataa
121 cagcaagatg gctttgaact cagggtcacc accagctatt ggaccttact atgaaaacca
181 tgatataccaa ccggaaaacc cctatcccgc acagccact gtggtccccca ctgtctacga
241 ggtgcattcc gtcagtaact acccgcccc cgtccccag tacccccca gggtcctgac
301 gcaggcttc aaccccgctg tctgcacgca gcccaaattcc ccatccggaa cagtgtcac
361 ctcaaagact aagaaagcac tgcacatcac cttgaccctg gggaccttcc tcgtggagc
421 tgcgctggcc gctggcttac tctggaaagtt catgggcagc aagtgccttca actctggat
481 agagtgcgac tccctcaggta cctgcaccaa cccctctaact ttgtgtatg ggcgtgtcaca
541 ctgccccggc ggggaggagac agaatcggtg tggtcgctc tacggaccac acttcatct
601 tcagatgtac tcatctcaga ggaagtcctg gcaccctgtg tgccaagacg actggaaacga
661 gaactacggg cgggcggct gcaggacat gggctataag aataattttt actcttagcca
721 aggaatagtg gatgacagcg gatccaccag ctttatgaaa ctgaacacaa gtcggccgaa
781 tgtcgatatac tataaaaaac tgcgtaccacag tgatgcctgt tcttcaaaag cagtggttc
841 ttacgctgt atagcctgc gggtaactt gaactcaagc cggccagagc gatcgtggg
901 cggtgagacg qgcgtcccgq gggcctggcc ctggcaggc agcctgcacg tccagaacqt
961 ccacgtgtgc ggaggctcca tcatcaccccg ctagtgatc gtgacagccg cccactgcgt
1021 gaaaaaacct ctttacaatc catggcattt gacggcattt ggggggattt tgagacaatc
1081 ttcatgttc tatggagccg gataccatg agaaaaatgt atttctcatc caaattatga
1141 ctccaagacc aagaacaatg acattgcgt gatgaagctg cagaagccctc tgactttcaa
1201 cgaccttagt aaaccagtgt gtcgtccaa cccaggcatg atgctgcagc cagaacagct
1261 ctgctggatt tccgggtggg gggccacccga ggagaaaagg aagacctcag aagtgctgaa
1321 cgtctccaaag gtgcatttca ttgagacaca gagatgcac agcagatatg tctatgacaa
1381 cctgatcaca ccagccatga tctgtggccg cttctgcag qggaaacgtcg attctgcca

1441 gggtgacagt ggaggccctc tggtaacttc gaagaacaat atctggtgcc tgatagggga
1501 tacaagctgg ggttctggc gtgcaccaagc ttacagacca ggagtgtacg ggaatgtgtat
1561 gtttttcacg gactggattt atcgacaaat gaggccagac ggtaatccca catggcttc
1621 gtcccttgacg tggtttaca agaaaaacaat gggctgggtt ttgttctccctc gtgcattgatt
1681 tactctttaga gatgatttcg aggtcacttc atttttatta aacagtgaac ttgtctgtct
1741 ttggactctt ctgcatttc gtgcaggctg cagtgccctc cctgccccagc ctgtctccccc
1801 taaccccttgc tccgcacagggt ggtatggccg gttgggtgtg ggcactggcg gtcacagtgt
1861 gaggaggggg gttggggctg cccatttgag atttcttcg tgagtccctt ccagggggca
1921 attttggatg agcatggcgc tgcacccctc cagctgtgg atgacttgag atgaaaagg
1981 agagacatgg aaaggagagac agccagggtgg cacctgcagc ggctgcccctc tggggccact
2041 tggtagtgc cccagccctac ctctccacaaa ggggattttt ctgatgggtt cttagagcc
2101 tagcagccctt ggtatggc cagaataaaa gggaccagcc cttcatgggt ggtgacgtgg
2161 tagtcaacttgc taaggggaaac agaaaacattt ttgttcttat ggggtgagaa tatacagat
2221 gcccttggtt cgagggaagc aattggaaag gaaacttgcctc tgacactcc tgggtcgaggt
2281 ctccacactgc acatgggtt gggctccctt gggggagact cagcccttcc cctcatccct
2341 cttgcacccctg ctcctacac cttggagagt gcacatggcc cttggctctg gcagggcc
2401 aagtctggca ccatgttgc ctcttcaggc ctgctagtc ctggaaattt aggtccatgg
2461 gggaaatcaa ggtatgtcag tttaaaggatc actgtttccca tggatgtttt ctacacattt
2521 ctacactgt gtcctggaa acttagctt tggatgtctc aagtagtcca ctttcatttgc
2581 actctttgaa actgtatcac ctttgcacag taaggttgtt ggcttatttcc agctgttttgc
2641 acaaaaatgac tggctccctga ctttacgttc tataaaatgaa tggctgtggaa caaagtggcc
2701 atggggcggc cgaagaagag aaagatgtgt ttgtttttgg actctctgtg gtcccttcca
2761 atgctgtggg tttccaaaccat gggggagggtt cccttttgc ttggcaagtg ccataaccat
2821 gagcactact ctaccatgtt tctgccttcc gggcaagcag gttgggtttgc aagaatgaaa
2881 tgaatgatttacagcttgcg acttaacccctt gaaatggaaa gtcttgcattt cccatttgc
2941 ggatccgtct gtgcacatgc ctctgttagag agcagcattt ccaggacccct tggaaacagt
3001 tggactgtta aggtgttgc tccccaagac acatccaaa aggtgttgc atggtaaaaa
3061 cgtctccctt ctttatttgc ctttcttattt tttgttgc aactgttttgc tttttttgt
3121 tttttttttaa actgtaaaatgt tcaatttgc aatgtatcatg ctttgcataaattatgcga
3181 ttttttttttcaaaagcaaaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
гуаниндинезаминаза	GDA	NM_004293	35

1 gtagggagcc agccccctggg cggggcctgc agggtaccgg caaccgcccgg ggttaaggcggg
 61 ggcaggacaa ggccggagcc tgggtccccc cgccagccgc ccgcagctgc agagagatcccc
 121 gctgcgtctc cgccgcgtgc gcccctctcg acccgcacac ccgcgcgtgc ctccgcgcct
 181 gacatgttgcc cgctcagat gcccgcctcg gccgcacatct tccgaggggac gttcggtccac
 241 tccacccatggc cctgcggccat ggaggtgctg cgggatcacc tcctcgccgt gagcgcacagc
 301 ggcaaaaatag tggttttaga agaagcatct caacaggaaa aactggccaa agaatgggtgc
 361 ttcaaggccgt gtgaaataag agaactgagc caccatgagt tcttcattgcc tgggctgggtt
 421 gatacacaca tccatgcctc tcagtttcc tttgtggaa gtagcataga cctggccactc
 481 ttggagtgcc tgaccaagta cacatttccgc acggacacaca gattccagaa catcgacttt
 541 gcagaagaag tatataccag agttgtcagg agaacactaa agaatggaaac aaccacagct
 601 tggttacttttgc caacaattca cactgactca tctctgctcc ttggccgacat tacagataaa
 661 ttggacacgc gggcattttgt gggcaaaatgt tgcatggatt tgaatgacac ttttcagaaaa
 721 tacaaggaga ccactgagga atcgatcaag gaaactgaga gattttgtgc agaaatgctc
 781 caaaagaact attcttaggt gaagccataa gtgacaccac gttttccct ctccctgctct
 841 gagactttga tgggtgaact gggcaacatt gctaaaaccc gtgatttgca cattcagagc
 901 catataagtgc aaaaatcgta tgaagttgaa gctgtgaaaa acttatacc cagttataaa
 961 aactacacat ctgtgttatgc taaaaacaaat ctttgacaa ataagacagt gatggcacac
 1021 ggctgcgtacc tctctgcaga agaactgaac gtattccatg aacgaggagc atccatcgca
 1081 cactgtccca attctaattt atcgctcagg agtgatttc taaatgtgtc agaagtccctg
 1141 aaacatgaag tcaagatagg gctgggtaca gacgtggctg gtggctattt atattccatg
 1201 cttgtatgcaat tcagaagagc agtgatgtt tccaatatcc tttaattaa taaggtaaat
 1261 gagaaaagcc tcaccctcaa agaagtcttc agactagcta ctcttgagg aagccaagcc

1321 ctggggctgg atggtagat tggaaacttt gaagtggca aggaatttga tgccatcctg
 1381 atcaacccc aagcatccg a ctctccatt gacctttt atgggactt ttttgtat
 1441 atttctgagg ctgttatcca gaagttcctc tatctaggag atgatcgaaa tattgaagag
 1501 gtttatgtgg gcggaaagca ggtggtcg tttccagct cagttaaga coctcggcg
 1561 tctacaaaat ttcctggg ttagcgtgt tctgcatactc ccttgcc aggtggagtt
 1621 agaaagtcaa aaaatagtag cttgttctt ggatgactat cccttctgt gtctagttac
 1681 agtattcaact tgacaatag ttcaaggaa gttgcactaa ttctcaactc tggttgagag
 1741 ggttcataaa tttcatgaaa atatctcc ttggagctgc tcagacttac tttaaagctca
 1801 aacagaaggg aatgttata ctgggtgt tccacggta agacttaaagc aaagccttt
 1861 tcatatttga aaatgtggaa agaaaagatg ttcctaaaag gtttagatatt ttgagctaat
 1921 aattgcaaaa attagaagac taaaaatggc cccatgagag tatattttt tgagggagca
 1981 aaagttagac tgagaacaaa cgtagaaaa tcacttcaga ttgtgttga aaattatata
 2041 ctgagcatac taatttaaa agagaacttgg ttagaaatttta aaacgttgc ttaggttgc
 2101 cttgtgtttt agaaaatttgc acttaatgg aatttgcattt cagagatgtg ttagtgttgc
 2161 gctttgcctt ctttggcgat gaatgtcaga aatttgcattt cacaatgcataatata
 2221 ttttgcgtt caaagtgttt gacagaagtt ggttataaa gattttaaatgt ctcttagaa
 2281 tatttcatgttataactccat ggcataataa gttgttattt tttgtactttaaaaatcaact
 2341 tataactgtg agatgttattt gcttccattt tatttgcataa gaaacaaaattt ccatgttta
 2401 tggaaattttt gtagacttgg tcttcgttgc actggggcaaa atgctggcat ccaggagccg
 2461 ccaataactaa caggacaggat tccattggca tggcctattt caccacaaata atatgttgc
 2521 gtttctggaa attccatact cagatatcag tctgttagaa cttttaaatgg aaggacaaaat
 2581 cctgttaaag aaatattgtt aaaaatctt aaacccgtt tatttgcataa gtttgcattt
 2641 ctaattttat ccagtttctt gtttgcattt ttataatgtt taggatattt aaattttagg
 2701 ataatgaaga gtacataatg tcctacttata tattttgtt aataggactt aattttact
 2761 agacatcttagt gaaacatttca aagcaagac tattttatgg cttccataac ctagaattaa
 2821 aaccaatttca tgacccatttgc ataaatctt aatgttgcattt gtttgcattt tttaaatttgc
 2881 atattttctt tatttgcatttca aatgttgcattt aatgttgcattt gtttgcattt
 2941 taatataattttaa taacactcat tccttagactt taggggttgc tctttatata taccttata
 3001 tagaaactttt atgtatataa gctaactccg tatttgcataa aaaaaaaaaac acagttcccc
 3061 ctcctgttagt ataaatctt ttttcacata ctttagcttgc ttagcgttgc ttggccagg
 3121 ttttccctt atagaaatcac ttttagattt gattatgtt acatgttgc taaagaggaa
 3181 acaaaaatgtt gtttgcattt ttttgcattt aacagatgtt gtttgcattt ataaatgtt
 3241 tagtaaaccat ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 3301 tcaaagatgc cttggccaaat ttctcccat ttctctacgg ggctgttgc aatcttgc
 3361 tttatcactc aacccttgc aaggaaactt gtttgcatttgc ttttgcatttgc aatgttgc
 3421 ctttagaattt tagatgttgc gtttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 3481 tgcaagatcc tacacttttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 3541 ttcattgttgc ctttagacttgc atgttgcatttgc aatataatgg ttttgcatttgc
 3601 aggaatggcc gtatataacc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 3661 agacctgttgc atctttccat ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 3721 tcttcacata ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 3781 ttatgttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 3841 cactttgaaa ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 3901 ttccaaagcc aatcttatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 3961 aaacaatttca ctttccat ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 4021 ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 4081 attcacaatggaa ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 4141 catttcaaa ctttccat ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 4201 aacagacccaa gggacttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 4261 cagacccaa gggacttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 4321 atactgttgc ctttccat ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 4381 ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 4441 cccttcaata ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 4501 tgagatcttagt caatgttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 4561 ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 4621 tcaatttttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 4681 ttagacatcttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc
 4741 gcttaaaatggc aatgttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc ttttgcatttgc

4801 ttgaaatgg tttaaattt tatggattgt taagaattgt tgaaaaaaaaaaa tttttttttt
 4861 ttggacagct tcaaggagat gttacaatt tcagatatac tagccagttt aggtatgact
 4921 ttggaaagtgc agaaaacagaa ggatactgtt agaaaatcct aacattggc tccgtgcatt
 4981 tggcacacc tggctctact gccttcctt cccacagacc tgagtgtgaa agactgagag
 5041 ttgaggagtt acttggtaa tcttgcctt atttagtcaa atgtggaaatg caaccagacc
 5101 aatgatggaa taaaatgtaa attccaagag ggcttcaca gtccacaggg ttcaaatgac
 5161 ttgggttaaca gaagttattc ttagcttacc tggtatgtga cagtgattt cctgtccatt
 5221 tccaaacccaa aagctgtca gaaagcattt tttagagaaa accactttac atttgttgg
 5281 aaactcttga tcgctactct taagaatata catgtatgtt ttcatagaa catttttct
 5341 caaatattgt atgattcgct tactgttatt gtgctgatg agctcctgtg tgcttcagac
 5401 aaaaataaat gagactttgt gtttacgtt

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
макрофаг-стимулирующий рецептор 1 (c-met родственная тирозинкиназа)	MST1R	NM_002447	36

1 ggatcccta gggcccagc tcgcctcgat ggagctccctc ccgcgcgtgc ctcagtcctt
 61 cctgttgc ctgtgttgc ctgccaagcc cgcggcgccc gaggactgac agtgcggcgc
 121 cacccctac gcggcccttc gcgactttga cgtgaagtac gtggtgccca gcttctccgc
 181 cggaggcctg gtacaggcca tggtgacca cgaggcgac agaaaatgaga gtgctgttt
 241 tgttagccata cgcacatcgcc tgcgtgtct tgggcctgac ctgaagtctg tccagagcct
 301 ggccacgggc cctgctggag accctggctg ccagacgtgt gcagcctgtg gcccaggacc
 361 ccacggccct cccggtgaca cagacacaaa ggtgtgggt ctggatcccg cgctgcctgc
 421 gctggtcagt tgggtctcca gcctgcaggc cgcgtgttcc ctgcgtgacc tagagcccc
 481 agggacagcc gtgcacatctgg cagcggccgc ctgcgttcc tcagccacc ataaccggcc
 541 cgatgaactgc cccgactgtg tggccaggccc attgggcacc cgtgtactg tgggttagca
 601 aggccaggcc tcctatttct acgtggcattc tcactggac gcagccgtgg ctggcagctt
 661 cagccacgc tcagtgata tcaggcgctt caagggcgtac gcctcggat tcgcaccggg
 721 ctttggcg tttcgtgtc tgcccaagca tcttgcctcc tacagtattt aataactgca
 781 cagttccac acggggaccc tcgtataactt cctgtactgtt cagccggcca gcgtgacaga
 841 tgatcttagt gccctgcaca cacgcctggc acggcttagc gccactgagc cagagttggg
 901 tgactatcggtt gagctggtcc tcgactgcag atttgcctca aaacgcagcc gccggggggc
 961 cccagaaggc ggacagccct accctgtct gcaggtggcc cactccgtc cagtgggtgc
 1021 ccaacttgcc actgagctga gcatgcgcga gggccaggaa gtactatttgggtctttgt
 1081 gactggcaag gatgggtgtc ctggcgtggg ccccaactct gtcgtctgtg cttccccat
 1141 tgacctgtg gacacactaa ttgatgggg tggatggcgc tttgtgtaat ccccaacttca
 1201 tccaggcctc cggcgaggcc tcgactttt ccagtcgcgc agtttttgc ccaaccggcc
 1261 tggcttgaa gcccctcagcc ccaacaccag ctgcgcgcac ttccctctgc tggtaacttag
 1321 cagttctca cgtgtggacc tattcaatgg gctgtggga ccagtacagg tcactgcatt
 1381 gtagtgcaca cgccttgaca acgtcacagt ggcacacatg ggcacaatgg atgggggtat
 1441 cctgcagggtg gagctggtca ggtcaactaa ctacttgctg tatgtgttcca acttctca
 1501 gggtgacagt gggcagcccg tgcagggta tggcgtgtt cttggggacc acctactt
 1561 tgcctctggg gaccagggtt tccaggtaatccatcgagc cctggctgcc gcaacttcc
 1621 gacctgtggg cgttgcctaa gggcatggca tttcatgggc tggatgggtgtt gtggaaacat
 1681 gtgcggccag cagaaggagt tcctggcctc ctggcaacag gaccactgcc cacctaagct
 1741 tactgagttc cacccttccaca gtggacctt aaggggcagt acaaggctga ccctgtgtgg
 1801 ctccaaacttc taccttcacc ctctggctt ggtgcctgag ggaacccatc aggtcaactgt
 1861 gggccaaagt ccctgcggc cactgcccgg gacagctca aaactcagac cagtgcggcc
 1921 gaaagacttt gtagaggagt ttgatggcgtt actggagccccc ttggggaccc aggcaactgg
 1981 gcctaccacatgtca cgcgtactaa catggcaccgg ggcacacttcc tccgggtt
 2041 cggcaccctcc gtgctgagag gcttctctt catggagccca gtgctgatag cagtgcacc
 2101 ccttttggc ccacggccag gaggcaccgt tctcaactttt gaaaggccaga gtctgtctgt
 2161 aggccaccaggc cggcgtgtgc tggtaatgg gactgagttt ctgtactgtt gggcgtgtt

2221 gggcagctt ttatgtgcc aacccctgg gcccacggtg gccagtgtcc cccttagcct
 2281 gcagggtggg ggtgcccagg tacctggttc ctggacccctc cagtagcag aagaccctgt
 2341 cgtgctaaggc atcagccccca actgtggcta catcaactcc cacatcacca tctgtggcca
 2401 gcatctaact tcagcatggc acttagtgct gtcatccat gacgggctta gggcagtgg
 2461 aagcaggtgt gagaggcagc ttccagagca gcagctgtgc cgcccttcctg aatatgtgg
 2521 ccgagacccc cagggatggg tggcaggaa tctgagtgcc cgagggatg gagctgtgg
 2581 ctttacactg cctggctttc gttccattacc cccacccat ccacccactg ccaacccatgt
 2641 tccactgaag cctgaggagc atgccattaa gtttgagtat attgggctgg gcgctgtggc
 2701 tgactgtgt ggtatcaacg tgaccgtggg tggtagagc tgccagcacg agttccgggg
 2761 ggacatgggtt gtctgcccccc tgcccccattc cctgcagctt ggccaggatg gtgccccatt
 2821 gcagggtctgc gttagatgggt aatgtcatat cctggtaga gtgggtggc cagggccaga
 2881 tggggccccca cagagcacgc tccttggat cctgctgcct ttgctgtgc ttgtggctgc
 2941 actggcgact gcactggctc tcaactactg gtggcggagg aagcagctag ttcttcctcc
 3001 caacctaataat gacctggcat ccctggacca gactgtggaa gccacacccc tgcctattct
 3061 gtactcgggc tctgactaca gaagtggct tgcactccct gccattgtat gtctggattc
 3121 caccacttgtt gtcctatggag catccttctc cgatagtgaa gatgaatccct gtgtggccact
 3181 gctgcggaaa gactccatcc agctaaggaa cctggactct ggcgtctgg ctgaggtaaa
 3241 ggatgtgtgtt atccccatgg aecgggggtt caccacatg gaccgagta ttggcaaagg
 3301 ccactttggaa gttgtctacc acggagaata catagaccag gcccagaatac gaatccaatg
 3361 tgccatcaag tcaactaagtc gcatcacaga gatgcagcag gtggggctt tcctgcgaga
 3421 ggggctgtc atgcgtggcc tgaaccaccc gaatgtgtc getctcattt gtatcatgtt
 3481 gccacctgag ggccctggccc atgtgtgtc gcccataatg tgccacgtt acctgttcca
 3541 gttcateccgc tcacctcagc ggaacccac cgtgaaggac ctcatacgat ttggcctgca
 3601 ggtagcccgc ggcattgggtt acctggcaga gcagaagttt gtgcacaggg acctggctgc
 3661 gcgaaactgc atgctggacg agtcattcac agtcaaggat gtcgtactt gttttggcccg
 3721 cgacatctg gacagggagt actataatgt tcaacagcat cgccacgctc gcctacctgt
 3781 gaagtggatg ggcgtggaga gcctgcagac ctatagattt accaccaatg ctgtgtgt
 3841 gtcatttgtt gtgtgtgtt gggaaactgtt gacacggggt gcccacccat accggccacat
 3901 tgaccctttt gaccttaccc acttccttggc ccagggtcg ggcctggccc agcctgagta
 3961 ttgcctgtat tctctgttacc aagtgtatgca gcaatgtgg gaggcagacc cagcgtgcg
 4021 acccaccttc agagtactatg tggggggatggt ggagcagata gtgtctgcac tgctgggg
 4081 ccattatgtt cagctgcccag caacctacat gaacttggc cccagccat cgcattgagat
 4141 gaatgtgcgt ccagaacacgc cgcatttc acccatgcca gggaaatgtac gcccggcccg
 4201 gccactctca gaccccttc gggccacttg acttagttt tgggctggac ctgttttagt
 4261 gccttggactt aaccccaagg ctgcctctgg gccatgcccag gccagagcag tggccctcca
 4321 ctttgttccct ggccttttac ttccagagggc aataggtaaa tggggccattt aggtccctca
 4381 ctccacagag ttagccagtg agggcagttc tgaacacatgt atttatggag tgcctgtgt
 4441 ggaccctgtc ttctggcacc agtggactca gcagtgacca caccacactt gacccttggaa
 4501 ccaataaaagg aacaaatgac tattaaagca caaaaaaaaaaaaaa a

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
интегрин, белка 4	ITGB4	NM_000213	37

1 ggcgtggccg cctcgtcccc accccccccaa ccccccggcc cgcctcgga cagtcctgc
 61 tgcggccgc gctgcagccc catctcttag cggcagccca ggcgcggagg gagcgtgg
 121 gccccgggtt aggtccagga cgggcgcaca gcagcagccg aggctggccg ggagaggggg
 181 gaagaggatg gcagggccac gccccagccc atggggccagg ctgtcttgg cagcctttagt
 241 cagcgtcagc ctctctgggaa cttggcaaa ccgtcgcaag aaggccccag tgaagagct
 301 cacggagttt gtcgtgtgg ataaggactg cgcctactgc acagacgaga tggcgggg
 361 cggcgtgc aacacccagg cggagctgtt ggcggccggc tgccagcggg agagcatgt
 421 ggtcatggatg agcagcttcc aaatcacaga ggagacccag attgacacca ccctgcggc
 481 cagccagatg tcccccaag ggcgtgggtt ccgtctcgccg cccgggtggg agcggcatt
 541 ttagctggatg gtgtttggatc cactggagag cccctggac ctgtatcc tcatggactt
 601 ctccaaactcc atgtccatgg atctggacaa cctcaagaag atggggcaga acctggctcg
 661 ggtcctgagc cagctcacca gcgactacac tattggattt ggcaagttt tggacaaaatg

721 cagcgtcccc cagacggaca tgaggcctga gaagctgaag gagccctggc ccaacagtga
 781 cccccccttc tccttcaaga acgtcatcg cctgacagaa gatgtggatg agttccggaa
 841 taaactgcag ggagagcga tctcaggca cctggatgt cctgagggcg gcttcgatgc
 901 catcctgcag acagctgtgt gcacgagggc cattggctgg cgcccgacca gcaccacact
 961 gctggcttc tccaccgagt cagccttcca ctatgaggct gatggcgcca acgtgctggc
 1021 tggcatcatg agccgcaacg atgaacggtg ccacctggac accacgggca cctacaccca
 1081 gtacaggaca caggactacc cgtcggtgc caccctggtg cgccctgctcg ccaagcacaa
 1141 catcateccc atctttgtc tcaccaacta ctcctatagc tactacgaga agcttcacac
 1201 ctatcccgt gtctcctcac tgggggtgtc gcaggaggac tcgtccaaca tcgtggagct
 1261 gctggaggag gccttcaatc ggatccgctc caacctggac atccgggccc tagacagccc
 1321 ccgaggcctt cggacagagg tcacctccaa gatgttccag aagacgagga ctgggtcctt
 1381 tcacatccgg cggggggaga tgggtatata ccaggtgcag ctgcgggccc ttgagcacgt
 1441 ggtatggacg cacgtgtgcc agctgcccga ggaccagaag ggcaacatcc atctgaaacc
 1501 ttccttctcc gacggcctca agatggacgc gggcatcata tgtatgtgt gCACCTGCGA
 1561 gctgaaaaaa gaggtgcggc cagctcgctc cagttcaac ggagacttcg tgcggaca
 1621 gtgtgtgtgc agccggggct ggagtggca gacctgcaac tgctccaccc gctctctgag
 1681 tgacattcag ccctgcctgc gggaggggca ggacaagccg tgctccggc gtggggagtg
 1741 ccagtgcggg cactgtgtgt gctacggcga aggccgtac ggggtcaat tgcggagta
 1801 tgacaacttc cagtgtcccc gcacttcgg gtcctctgc aatgaccgag gacgctgctc
 1861 catggccagat tggatgtgtc agcctgggtc gagacggccca agctgtact gtcctctc
 1921 caatggccacc tgcatcgaca gcaatgggg catctgtat ggacgtggcc actgtgagtg
 1981 tggccgtc cactgcccacc agcagtgcgt ctacacggac accatctgcg agatcaacta
 2041 ctcggcgtatc caccggggcc tctcgagga cctacgctcc tgcgtgcagt gccaggcgtg
 2101 gggcacccgc gagaagaagg ggcgcacgtg tgagaatgc aacttcaagg tcaagatgg
 2161 ggacgagctt aagagagccg aggaggtgtt ggtgcgtc tgctccggg acgaggatga
 2221 cgactgcacc tacagctaca ccatggagg tgacggcgcc cctggggcca acagactgt
 2281 cctgggtcac aagaagaagg actgcccctc gggctccctc tggggctca tccccctgct
 2341 cctccctctc ctgcccgtcc tggccctgt actgtgcata tgctggaaatg actgtgcctg
 2401 ctgcaaggcc tgcctggcac ttctccctg ctgcaaccga ggtcacatgg tggctttaa
 2461 ggaagaccac tacatgtc gggagaacct gatggctct gaccacttgg acacggccat
 2521 gctgcgcagc gggaaacctca agggccgtga cgtggccgc tggaaaggta ccaacaacat
 2581 gcagcgcctt ggctttgcca ctcatggccgc cagcatcaac cccacagagc tggcccta
 2641 cgggctgtcc ttgcgtctgg cccgccttgc accggagaac ctgctgaagc ctgacactcg
 2701 ggagtgcgc cagctgcgc aggaggtga ggagaacctg aacgaggct acaggcagat
 2761 ctccgggtga cacaagctcc agcagacca gttccggcag cagcccaatg ccggggaaaaa
 2821 gcaagaccac accattgtgg acacagtgtc gatggccccc cgctggcca agccggccct
 2881 gctgaagctt acagagaagc aggtggaaaca gagggccttc caccaccta aggtggcccc
 2941 cggctactac accctactg cagaccagga cccccggggc atgggtggagt tccaggaggg
 3001 cgtggagctg gtggacgtac ggggtccct ctatccggc octgaggatg acgacgagaa
 3061 gcagctgtc gtggaggccca tcgacgtgc cgcaggact gcccacccctcg gcccgcgcct
 3121 ggttaaacatc accatcatca agggacaacg cagacgtgc gtgtcccttgc agcagcctga
 3181 gttctcggtc agccgcgggg accaggtgc cccgatccct gtcatccgcg tgcgtctgg
 3241 cggcggaaag tcccggtct ctcaccgcac acaggatggc accggcgcagg gcaacccgg
 3301 ctacateccc gtggagggtg agctgcgtt ccagccctgg gaggcctgaa aagagctgca
 3361 ggtgaagctc ctggagctc aagaagttga ctccctctgg cggggccccc aggtccgc
 3421 tttccacgtc cagctcagca accctaagtt tggggcccac ctggggccagc cccactcc
 3481 caccatcatc atcaggacc cagatgaaact ggacccggc ttcacgatc agatgttgc
 3541 atcacagcca cccctcactc ggcacccctgg cccccccgcag aaccccaatg ctaaggccgc
 3601 tgggtccagg aagatccatt tcaactgtc gcccccttgc ggcacggccaa tgggtacag
 3661 ggttaaatc tggattcagg gtgactccga atccaaagcc cacctgctcg acagaaggt
 3721 gccctcactg gagctcacaac acctgtaccc gtattgcac tatgatgaa aggtgtgc
 3781 ctacggggct cagggcgcagg gaccctacag ctccctggc tcctgcccgc cccaccagg
 3841 agtgcgcgc gggccaggcc gtcggccctt caatgtgc tcctccacgg tgacccagct
 3901 gagctggct gggccggct agaccaacgg tgagatcaca ggcacccggc tctgctatgg
 3961 cctggtaac gatgacaacc gaccttattgg gcccacccgg aaagtgcgtgg ttgacaaccc
 4021 taagaaccgg atgctgttta ttgagaacct tcgggagtc cagccctacc gtcacacgg
 4081 gaaggcgcgc aacggggccg gctggggcc tgacggggag gccatcatca acctggccac
 4141 ccagcccaag agggccatgt ccatccccat catccctgac atccctatcg tggacccca

4201 gagcggggag gactacgaca gcttccttat gtacagcgat gacgttctac gctctccatc
 4261 gggcagccag agggccagcg tctccatga cactggctgc ggctggaaagt tcgagccct
 4321 gctggggag gagctggacc tgccggcgcgt cacgtggcggt ctgccccccgg agctcatccc
 4381 gcgcctgtcg gccagcagcg ggcgcctc cgcgcggag ggcgcggcggc ggcgcggcgg
 4441 cgacggcggc gcggggcggga aggggcggcggag cctggccggc achtgcacac ccggggccccc
 4501 cggagagcac ctggtgaatg gcccggatgga ctggccttc cggggcggc ccaactccct
 4561 gcacagatg accacgacca gtgtctgc ctatggcacc cacctgagcc cacacgtgcc
 4621 ccaccgcgtg ctaagcacat cttccaccc cacacggac tacaactcac tgaccgc
 4681 agaacactca cactcggacca cactgcccggc ggactactcc accctcacct ccgtctc
 4741 ccacgactct cgccgtactg ctggtgtgccc cgacacgccc acccgcttgg tttctctgc
 4801 cctggggccc acatctctca gagtgagctg gcaggagccg cgggtgcgagc ggccgctgca
 4861 gggctacagt gtggagttacc agctgtctaa cggccgtgag ctgcacccggc tcaacatccc
 4921 caaccctgcc cagacctcggt tgggtgttgg aagacctctg cccaaccact cttacgtt
 4981 ccgcgtcgg gcccagagcc aggaaggctg gggccggagag cgtgagggtt tcatcaccat
 5041 tgaatcccgat gtgcaccccg agagcccaact gtgtccctg ccaggctccg cttccat
 5101 gagcactccc agtgcggcccg gcccgttggt ttcaactgc ctgagcccg actcgctgca
 5161 gctgagctgg gaggccggc ggagggcccaa tgggatatac gtcggctacc tggtgaccc
 5221 tgagatggcc caaggaggag ggcggccac cgcattccgg tggatggag acagccccga
 5281 gagccggctg accgtggccgg gcctcagcga gaacgtgccc tacaagttca aggtgcaggc
 5341 caggaccact gagggcttgc gcccagagcg cgaggccatc atcaccatag agtcccagg
 5401 tggaggacc tttccgcggc tggggcggcc tggccggctc ttccagcacc cgtgca
 5461 cgagtagcagc agcatcaca ccacccacac cagcggcacc gagcccttcc tagtgatgg
 5521 gctgaccctg gggcccgacg acctggaggc aggccggctcc ctcacccggc atgtgaccca
 5581 ggagtttggt ggcggacac tgaccaccccg cggaaacccctt agcaccacca tggaccaaca
 5641 gttttccaa acttgaccgc accctgcggc accccggcca cgtcccaacta ggccgttcc
 5701 cgactccctc cccggagcc ctcagctac tccatccttgc caccctggg ggcccgcc
 5761 accccgcatgc acagagcagg ggcttaggtt ctccctggag gcatgaagg ggcaagggtcc
 5821 gtcctctgtg ggcccaaacc tattttaac caaagagctg ggagcagcacc aaggacc
 5881 ctttggctc gcacttaata aatggtttg ctactgctaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
аннексин А3	ANXA3	NM_005139	38

1 ggggtggggaa gcttagagac cggtgaggga gcagagctgg ggccgcctgtg tacagggata
 61 gagcccgccg gcagcaggcgc gcccgttccc tttcccgggg cctggggccg caatcagggt
 121 gagtcgagag gcccggaggag gggcaggagg aagggtgcg gtcgcgatcc ggacccggag
 181 ccagcgcggc gcacccgtcgc cccggcgtga cacccgtct cgcagtttgt tcgcagtt
 241 ctcgcacacc agttccccc acccgcttt ggatttagtgt gatctcagct caaggcaaa
 301 gtgggatatac atggcatcta tctgggttgg acaccgagga acagtaagag attatccaga
 361 ctttagccca tcaagtggatg ctgaagctat tcagaaagca atcagaggaa ttgaaactga
 421 tgagaaaatg ctcatcagca ttctgactga gaggtcaaat gcacagcggc agctgattgt
 481 taaggaatat caagcagcat atggaaagga gctgaaaagat gacttgaagg gtgatctc
 541 tggccacttt gacatctca tgggtggccct agtgcacttca ccagcagttt ttgatgca
 601 gcagctaaag aaatccatga agggcgcggg aacaaacgaa gatgccttga ttgaaatctt
 661 aactaccagg acaagcaggc aaatgaagga tatctctaa gcctattata cagtatacaa
 721 gaagagtctt ggagatgaca ttagttccga aacatctggt gacttccggaa aagctctgtt
 781 gactttggca gatggcagaa gagatgaaag tctgaaatgt gatgagcattc tggccaaaca
 841 agatgcccag attctctata aagctggtga gaacagatgg ggcacggatg aagacaaatt
 901 cactgagatc ctgtgtttaa ggagcttcc tcaattaaaa ctaacatttg atgaataac
 961 aaatatcagc caaaaggaca ttgtggacag cataaaagga gaattatctg ggcattttga
 1021 agacttactg ttggccatag ttaattgtgt gaggaaacacg cggcccttt tagccgaaag
 1081 actgcacatcga gccttgaagg gtattggaaac ttagtgcattt actctgaacc gaataatgtt
 1141 gtccagatca gaaattgacc ttttggacat tcgaacagag ttcaagaagc attatggct
 1201 ttcccttatat tcaacttataa aatcgatc ttcctggagac tatgaaatca cactttaaaa
 1261 aatctgtgtt ggagatgact gaaccaagaa gataatctcc aaaggtccac gatgggtt
 1321 cccaaacagct ccacccctact tcttcata ctatataa gaacaagcaa atataaaac
 1381 caacttgcgtt tccataacagg aattttcatt gttctataac aacaacaaca aaagcgatta
 1441 ttatattttaga gcatctcatt tataatgttag cagctcataa atgaaatttga aaatggtt
 1501 aaagatctgc aactactatc caacttataat ttctgcatttcc aaagttaaag atctttatag
 1561 ttctacttca ttaataataa agcaagataa taaaaattgt tgcttttggt aaaagtaaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
хемокин (с С-С мотивом) лиганд 15	CCL15	NM_032965	39

1 tgcagactga tatggattca ccactgctaa caccccttgg ttgaaactac aggaatagaa
 61 ctggaaaggaa aaaaaggca gcattcacca catccaaatc ctgaatccaa gagtctaaga
 121 tagtccccca ctccttatctc aggcttagag gattagatta atctccttgg gggaaagactc
 181 ttcccttggaaa cattttttt tatctgcctg tagcttattgg gataattcgg gaaatccaca
 241 gggacagttc aagtcatctt tgccctctac tttctgttc actctcagcc ttgttctt
 301 ttttagaaact gcatggtaac tattatata gtaaagaaga gtattctgac ctctgccctg
 361 ggacttcctg gatccctctc ttcttataaaa tacaaggca gagctggat cccggggagc
 421 caggaagcag tgagcccagg agtccctggc cagccctgcc tgcccccagg gaggatgaag
 481 gtctccgtgg ctgccctctc ctgcctcatg ctttgtctg tccttggatc ccaggcccag
 541 ttcataaaatg atcagagac agagtaatg atgtcaaagc ttccactgga aaatccagta
 601 gttctgaaca gcttcactt tgctgctgac tgctgcacct octacatctc acaaagcatc
 661 ccgtgttacatc tcatgaaaag ttattttggaa acgagcagcg agtgcctcaa gccagggtgc
 721 atattcctca ccaagaaggg gccggcaagtc tgccttggatc ccagtggatc gggagttcag
 781 gattgcatga aaaaagctgaa gcccctactca atataataat aaagagacaaa aagaggccag
 841 ccacccaccc ccaacacccctc ctgtgagttt ctttgtctgaa aatacttaaa aaatataat
 901 atttgttgatc ctgtgaaatgaa aagtatgca tctaataaaag agtattcaat tttt

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
дипентидаза 1 (почечная)	DPEP1	NM_004413	40

1 cgggggggta ctgtgcgagc cctcaaggag gtggctgttc ttagactgga gagctccgtg
 61 ggtggcagga ctgaactgaa acaccagaaa caacccccaac cccttggatc ctgggaggca
 121 ggaggccgggt ctgtctccct gggactttggg tggctgagcc gaggtactcg ggaccctgtc
 181 ccgcgcatgg cagagtggct cctcacagcc tgaactcat ctttgcac gggcagcc
 241 ggcgcagcaca gaggcaccag ggcagcagtg cacacaggc cccggggacc ccaccatgt
 301 gagcggatgg tggctgtggc cccttggctcg cgtctgcact gcagacttct ttcgggacga
 361 ggcagagagg atcatgaggg actccctgtt cattgtatggg cacaatgacc tccctggca
 421 gctgctggat atgttcaaca accggctgca ggacgagagg gccaacctga ccacccctgg
 481 cggcacacac accaacatcc ccaagctgag ggcggcgtt gtgggaggcc agttctggc
 541 cgtgtacacg ccctgcgaca cccagaacaa agacgcgtg cggaggacgc tggagcagat
 601 ggacgtggtc caccgcgtt gccggatgtt cccggagacc ttctgtatg tcaccagcag
 661 tgcaggcatt cggcaggcct tccgggaagg gaaggtggcc agcctgatcg gcgtggaggg
 721 cggccactcc attgacagca gtttggctg cctgcggca ctctatcagc tggcatgc
 781 gtacctgacc ctcacccaca gtcacacac gcccggctt gacaactgac tgggtggacac
 841 gggagacagc gagccccaga gccaaggctt gtcacccctt gggcagcgtg tggtaagga
 901 gctgaaccgt ctgggggtcc tcatgcactt ggctcactg tctgtggca ccatgaaggc
 961 caccctgcag ctgtccagag ccccggtcat cttcagccac tccctggcct acagcgtgt
 1021 cgcaagccgg cgcaacgtgc ctgacgcgtt cctgaggctg gtggaaacaga cagacagcc
 1081 ggtgatggtg aacttctaca acaattacat ttctgcacc aacaaggcca acctgtccca
 1141 agtggccgac catctggatc acatcaagga ggtggcagga gccagagccg tgggttttgg
 1201 tggggacttt gatgggttcc caagggtccc tgagggctg gaggacgtct ccaagtatcc
 1261 agacctgate gctgagctgc tcaggagaa ctggacggag gggggggc agggcgcact
 1321 ggctgacaac ctgctgaggg tcttcggc tggtaacag gccagcaacc tcacacaggg
 1381 tcccgaggag gagcccatcc cgctggacca gctgggtggc tccctgcagga cccattacgg
 1441 ctactcctct ggggttcca gcctccatcg ccactggggg ctccctctgc

1501 tccctggtc ctctgtctgt ctctcctgtt aaacctggga gaccagatc ccctttaggg
 1561 ttccccggagc tccgggaaga cccggccatc ccaggactcc agatgccagg agccctgctg
 1621 cccacatgca aggaccagca tctcctgaga ggacgcctgg gcttacctgg gggcaggat
 1681 gcctggggac agtcaggac acacacacag tagggccgca ataaaagcaa caccctt

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
организатор 1 НАДФН-оксидазы	NOXO1	NM_172167	41

1 agccatggca ggccccgat acccagttc agtgcaggg gcagccctgg tgcagatcaa
 61 gaggctccaa acgttgcct tctctgtcgct ctggcagac ggcagcgaca cttctgtcg
 121 caggagtgg gacgaattca ggcagctcaa gaagaccctc aaggagact tcccgtgg
 181 ggcgggcctg ctgcggagat ctgaccgcgt tctccaaag cttctcgatg caccactgtt
 241 gggacgcgtg gggcgcacga gccgcggcct ggcgcgcctg cagctgttgg aaaccttattc
 301 tcggaggctg ctggcactg cagagcgcgt ggcacggage ccgacgatca ctggcttctt
 361 cgcacccaa cccctggacc tggagccgcg cttccgcaccc ggcagccggg tgatctgccc
 421 caccccaagag gaggcgcctc ttctcgccg tgcggccgcct ctctccatcc acagtctgg
 481 ggctcagagc ctgcgtgcc tcgcagccctt ctgtaccccg gacacgcggg ataggccctt
 541 tcaggcgcag gcccaggaga gcttggacgt gctgtgcggg caccctcag gctggggct
 601 ggtggagaac gaagaccggc agacccgcctg gtttccagcg ccctacctgg aggaggcggc
 661 cccgggc当地 ggcggggagg gaggccgcgt ctttagggagc acgggtcccc agttctgtgc
 721 ttcccgcgc tacagagca gccgcgcaga tgagctgtcc gtgcggccgg gggcgcgcgt
 781 gcgcgtttg gaaacgtcag acggcggctg gtggctatgc aggtacggcg accgggggg
 841 cctactcccc gggtgtcgc tgccggccgg aagggtgggc gcttcctga gcccgggg
 901 gttccgtggg gggacgacc cggcgggtga ggccgggggc ttcccctgaac cttcccaaggc
 961 caccgcocct ccccccacccg tgcccaccccg accttcgcgg ggcgcgcatcc agacccgc
 1021 ctgcaccgc acacgcaggc ccctggagcg ggcgcacccg cgccaggccc gcccctcgagg
 1081 gtgcgtggac tctgtgcgc accccacac gggcggatcc ggcgcaggatcc

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
интерферон-альфа-индуцируемый белок 27	IFI27	NM_005532	42

1 gggAACACAT ccaagcttaa gacggtgagg tcagcttcac attctcagga acttccttc
 61 ttgggtctg gctgaagttg aggatctttt actctcttagg ccacggaaatt aacccgagca
 121 ggcatggagg cctctgtctt caccatcatca gcaatgtacca gtgtggccaa agtggtcagg
 181 gtggcctctg gctctgcgt agttttggcc ctggccagga ttgctacagt tttgtattgg
 241 ggagttgtgg ctgtgcctt ggtgctcaatg gccatggct tcactgcggc gggatcgcc
 301 tcgttcctca tagcagccaa gatgtatgc gggccggcca ttgccaatgg ggggtggagg
 361 ggcctcgccg gctttgtggc tactctgcag tcactggggact caactggact ctccggattg
 421 accaagttca tcctgggtctt cattgggtctt gccattgcgg ctgtcattgc gaggttctac
 481 tagctccctg cccctcgccc tgccagagaag agaaccatgc caggggagaa ggcacccagc
 541 catcctgacc cagggaggag ccaactatcc caaatatacc tggggtgaaa tataccaaat
 601 tctgcatctc cagagaaaa taagaaaaat agatgaattt ttgcactt tcaaaa

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
цитохром P450, полипептид 43 подсемейства A семейства 3	CYP3A43	NM_057095	43

1 acctctggc agagaaaaacaa agctcttatat gcacagccca gcaaagagca gcacacagct
 61 gaaagaaaaa ctcagaagac agagctgaaa aagaaaaactg gtatggatc tcattccaaa

121 ctttgcctatg gaaacatggg ttcttggtgc taccagcctg gtactccct atatttatgg
 181 gaccattca cataaaacttt ttaagaagct gggaaattccct gggccaaccc ctctgcctt
 241 tctggact attttgtct accttagggg tctttgaat ttgacagag aatgtaatga
 301 aaaatacgga gaaatgtggg ggctgtatga gggcaacag cccatgcgg tcacatgg
 361 tccccacatg atcaaaaacag tgtagtgaa agaatgttac tctgtctca caaaccagat
 421 gccttaggt ccaatggat ttctgaaaag tgcctaagt ttgctgaag atgaagaatg
 481 gaagagaata cgaacattgc tatctccagc tttcaccagg taaaattca aggaatgg
 541 ccccatcatt tcccaatgtg gagatatgtt ggtgagaagc ctgaggcagg aagcagagaa
 601 cagcaagtcc atcaacttga aagatttctt tggggctac accatggat taatcactgg
 661 cacattttt gtagtgaact tggattctt caacaatcca caagatccct ttctgaaaaa
 721 tatgaagaag cttttaaaat tggattttt ggatccctt ttactcttaa tatcaactt
 781 tccatttctt accccagttt ttgaagccct aaatatcggt ttgtttccaa aagatgttac
 841 ccattttta aaaaattcca ttgaaaggat gaaagaaagt cgcctcaag ataaaacaaaa
 901 gcatcgagta gattttttt aacagatgtatcgatccggccatca attatcatca ttttgc
 961 ccataaaagct ctgtctgatc tggagcttgc ggcggatca attatcatca ttttgc
 1021 ctatgacaca actagcacca ctctccctt cattatgtat gaactggca ctcaccctga
 1081 tgtccagcg aactgcagg aggagattga cgcaagttt cccataaagg cacctgtcac
 1141 ctacgatgcc ctggtagaca tggagtagtacat tgacatgggt gtgaatgaaa cgctcagatt
 1201 atcccagtt gtagtagag ttacgagagt ctgcagaaaa gatattgaaa tcaatggagt
 1261 gttcattccc aaagggttag cagtatgtt tccatctat gcttccacc atgacccaaa
 1321 gtactggaca ggcctgaga agttctgccc tggaaaggatc agtaagaaga acaaggacag
 1381 catagatctt tacagataca tacctttgg agctggaccc cgaaactgca ttggcatgag
 1441 gtttgcctc acaaacataa aacttgcgtt cattagagca ctgcagaact ttccttca
 1501 acctttaaa gagactcaga tcccactgaa attagacaat ctaccaattt tcaaccaga
 1561 aaaacctatt gttctaaaag tgcacttaag agatgggatt acaagtggac cctgactttc
 1621 cctaaggact tccactttgt tcaagaaagc tttatcccag aacactagac acttcaatt
 1681 gtttgcgtt aaaaactcag aatgaagat gagcttaatt aacctatgtat actgggtgaa
 1741 taatttagaaa ttctctacat tcatttagt ctcattgtct gggtagagta ttacacgttg
 1801 catactacaa agcaggtgac aatcaatgc caaataagta cagtcatctt ctctagtt
 1861 cataagacta tctcccccc acctatagtt agtaccctca agtcctctg agctgtgatc
 1921 agagaataaa catttctcaa caattttacc aacaattttt aatgaaaagg aaaattatac
 1981 ttgtgattct cgtatgtaca ttatattac atgttccatt tttatgttca tataataagt
 2041 attatattga gaaagtcaac aagcacctt tttatgttca tttatgttca tataataagt
 2101 atattaagga tgaatctaca gaatttagatc aataaggatc aacaataaa tattttgg
 2161 catt

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
плакофилин 2	PKP2	NM_004572	44

1 gtggcggctt ccccgccgag tccagaggca ggcgagcagc tcggtcgccc ccacccggccc
 61 catggcagcc cccggccccc cagctgagta cggctacatc cggaccgtcc tggggccagca
 121 gatcctggaa caactggaca gctccagcct ggcgtgccc tccgaggcca agctgaagct
 181 ggccggggagc agccggccgcg gggccagac agtcaagagc ctgcggatcc aggagcagg
 241 gcagcagacc ctcgccccgg aggggccgcag ctccgtggc aacggaaatc ttccacca
 301 cagcagttt cctgatgtatc totacaaccc acacttgggtt gaaaatgatt ttgttggagg
 361 ccgttccctt gttctaaaaa cctatgacat gctaaaggat ggcacaactg ccacttatga
 421 aggtcgctgg ggaagaggaa cagcacatc cagctcccgag aagtccgtgg aagaaagg
 481 cttgaggcat cctctgagga gactggagat ttctctgtac agcagccccgg agagggtca
 541 ctacacgcac agcatttacc agtacagccca gagaagccag gctggccaca ccctgcacca
 601 ccaagaaagc aggccccccg ccctcttagt gccaccgaga tatgctcggtt ccgagatcg
 661 gggggtcagc cgtgctggca ccacaaggagc gcagccac ttgacacat accacagaca
 721 gtaccagcat ggctctgtt gggacaccgt ttttgcacgc atccctgcac accccggccct
 781 gctcacgtac cccaggccag ggaccaggccg cagcatgggc aaccttgg agaaggagaa
 841 ctacctgacg gcagggtctca ctgtcggca ggtcaggccg ctggccccc tgcagccccgt
 901 cactcagaac aggcttcca ggttccctg gcatcagagc tccttccaca gcaccggcac
 961 gctgaggggaa gctggccca gtgtcgccgt ggattccagc gggaggagag cgcaacttgac

1021 tgtcggccag gcggccgcag qgggaagtgg gaatctgctc actgagagaaa gcactttcac
 1081 tgactcccag ctggggaaatg cagacatgga gatgactctg gagcgagcag tgagtatgt
 1141 cgaggcagac cacatgccgc catccaggat ttctgctca gctactttca tacagcacga
 1201 gtgcctccag aaatctgaag ctggaaagag ggttaaccag cttcgtggca tcctcaagct
 1261 tctgcagctc ctaaaaagttc agaatgaaga cgttcagcga gctgtgtgtg gggccttgag
 1321 aaacttagta tttgaagaca atgacaacaa attggagggtg gctgaactaa atggggtacc
 1381 tcggctgctc caggtgctga agcaaaccag agacttggag actaaaaaaac aaataacaga
 1441 ccatacagtc aatttaagaa gtaggaatgg ctggccgggc gcgggtggc acgcctgtaa
 1501 tcccagcaact ttgggaggcc aaggcggcg gatcacgagg tcaggagttc gagaccagcc
 1561 tgaccaacat ggtttgcgtg ggaatttgc atctaattgac aaactcaaga atctcatgt
 1621 aacagaagca ttgcttacgc tgacggagaa tatcatcatc ccctttctg ggtggcctga
 1681 aggagactac cccaaaagcaa atggtttgcg cgattttgc atattctaca acgtcactgg
 1741 atgcctaaga aacatgagtt ctgctggcgc tgatgggaga aaagcgatga gaagatgtga
 1801 cggactcatt gactcactgg tccattatgt cagaggaacc attgcagatt accagccaga
 1861 tgacaaggcc acggagaatt gtgtgtgc tcttcataac ctctcctacc agctggaggc
 1921 agagctccc gagaatttattt cccagaatat ctatattcaa aaccggaata tccagactga
 1981 caacaacaaa agtattggat gttttggcag tcgaaggcagg aaagtaaaag agcaatacc
 2041 ggacgtggcc atgcccggagg aaaagagcaa ccccaaggc gtggagtggc tggcattc
 2101 cattgttata agatgttgc tgccttgcgat cgccaaaagt gtccgcact acacacaaga
 2161 agcatccta ggacgtctgc agaaccttcac ggcggaaatg ggaccatgc cgacatcgt
 2221 ggctcagaca gttgtccaga agggaaatgg cctgcggc acccggaaaga tgctgcatt
 2281 tggtgaccca agtgtgaaaaa agacgcattcctgcgtg aggaatctgt cccggaaatct
 2341 ttctctgcag aatgaaatttgc cccaaagaaatc tctccctgtat ttgtttccatc tcattcctga
 2401 cacagcccc agtactgacc ttctcatgt aactacagcc tctgcctgtt acacattgaa
 2461 caacataatc cccaaacagtt accagaatgc acgcgcaccc tctaaacaccg ggggcattca
 2521 gaaaattatg gccattatgt caggcgatgc ctatgcctcc aacaaagcaa gtaaagctgc
 2581 ttccgtccctt ctgttatttgc tggggcaca cacggaaatgc catcatgcctt acaagaaggc
 2641 tcagtttaag aagacagatt ttgtcaacag ccggactgccc aaagcctacc actcccttaa
 2701 agactgagga aaatgacaaa gtattctcg ctgcaaaaat ccccaaaggaa aacacacccat
 2761 ttttctacta cccagcccaa gaaacctcaa aagcatgcct ttgtttctatc ttctctatt
 2821 tccgtgtcc cctgaatcca gaaaacaaat agaacataat ttatgagtc ttccagaaga
 2881 cctttgcaag tttggccacca gtagataccg gccacaggct cgacaaatag tggctttgt
 2941 tattagggtct tattgttacat ggcttctgg aatcaaaaatg tgaattcatg tggaaaggc
 3001 attaatccaa taaaataagga aagaagctgt tgcatctactg ggattttaaa agtttgcatt
 3061 acatttatat ttcccttctg gttcccatgt tttgtcactc atgtgcacat tgcttcgc
 3121 ttgggcctcc agtgttatttgc tctgcgtgt tgaaacagaa tggaaatgac aagaaatatc
 3181 tgcatgttac caggagaaaatg tataatggca aaatttttgc ttcttttctt tactttgtc
 3241 ttgtttttat ccccttgggt ttttttctc tgatttttaa ataaacttaa gaaattttaga
 3301 ttacagagta tgcatgtactg taagaaaaag aaatttgcgatca tagcaaattaa
 3361 aagaagtctt ttcccccag aacttaaagt aaaataaaaaa ataaataaat aaataaaaatc
 3421 ttttccacag agaaaaggcaa ctgtgtatgat aaaattttaac gttcccccac acactgagtc
 3481 aatgagattt ttctcaggag atacttacc tataacaacg ccgttaatc caaatctt
 3541 ctaaaacatg gcattctatg taatgcctt cctggactt tttggccact gcccggact
 3601 agtgaagaaa tggactctat ctttatctgc aagaggaact aaggccttct atcagactgc
 3661 ctggccagcc tggggcactg aaaatacgc tcatgttaat gagttacatt atcagccagc
 3721 ccagccttgc ccaccattta agaaatatca cagagccact agatctcata tgatctt
 3781 caagccatta ttttaactca agaaaactct agagaagaaa agtgaagaag tcatgttgaa
 3841 gaagatgtaa gaatgtgtca agaccatcca gaaatgatgat gagaatatact gatattttaa
 3901 atgggtgaca tcatccagcg aaatgaatct acattaaatg ttgttttaac tgcgttatga
 3961 taaaaccat tcatatagag ttgtctta caactactat tctgttattt tttttttttaa
 4021 tctgacaaca tttgtcttaa gtaagataag caaaaaattt cttcaactcc ttttggcaag
 4081 aaaactgtaa cagaaaataaa attttgcatt tgcgttattt attttgcatt
 4141 attttttttca aattttaaaaa gctgaatgaa gacaacttag gttgctaaacc tagttcaaaa
 4201 tggaaattttttagataccaa tttttaaaat actggagaga attttatatgt tttttccag
 4261 agttctgtatg ataaagcattt ggagtgcatt tattcctcca gataataat gtgtgttcag
 4321 aactttttgtt gtttttaag gcattaataa agccttcgat aatattaaat aaaaaatgaa

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ определения чувствительности рака к ингибитору HDAC (гистондеацетилазы) у пациента, включающий:
 - (а) определение уровней экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов при указанном раке;
 - (б) сравнение данных уровней экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов при указанном раке с первым или вторым набором пороговых значений уровней экспрессии для данных биомаркерных генов и
 - (в) определение того, что рак чувствителен к ингибитору HDAC, если уровни экспрессии биомар-

керных генов ниже, чем первый набор пороговых значений уровней экспрессии; где указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена выбраны из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF3, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPEP1.

2. Способ по п.1, где по меньшей мере один из указанных по меньшей мере четырех маркерных генов выбран из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF3, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPEP1.

3. Способ по п.1, где указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена включают DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, НЕРН, NOXO1, TM4SF3, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPEP1.

4. Способ по п.1, где указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена включают по меньшей мере один из DEFA6, RAB25, TM4SF4 или IL18.

5. Способ по п.1, где указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена включают DEFA6, ITGB4, TM4SF3, SYK, PPAP2C и RAB25.

6. Способ по п.1, где указанные по меньшей мере четыре биомаркерных гена представляют собой DEFA6, RAB25, TM4SF4 или IL18.

7. Способ по любому из пп.1-6, где один или более из уровней экспрессии представляет собой уровень экспрессии мРНК.

8. Способ по любому из пп.1-7, где один или более из уровней экспрессии представляет собой уровень экспрессии полипептида.

9. Способ по любому из пп.1-8, где указанный рак представляет собой рак толстой кишки.

10. Способ по любому из пп.1-9, дополнительно включающий назначение или введение ингибитора HDAC пациенту на основании сравнения.

11. Способ по любому из пп.1-10, где в результате сравнения данных уровней экспрессии по меньшей мере четырех биомаркерных генов при указанном раке вероятность терапевтически эффективного лечения рака ингибитором HDAC возрастает.

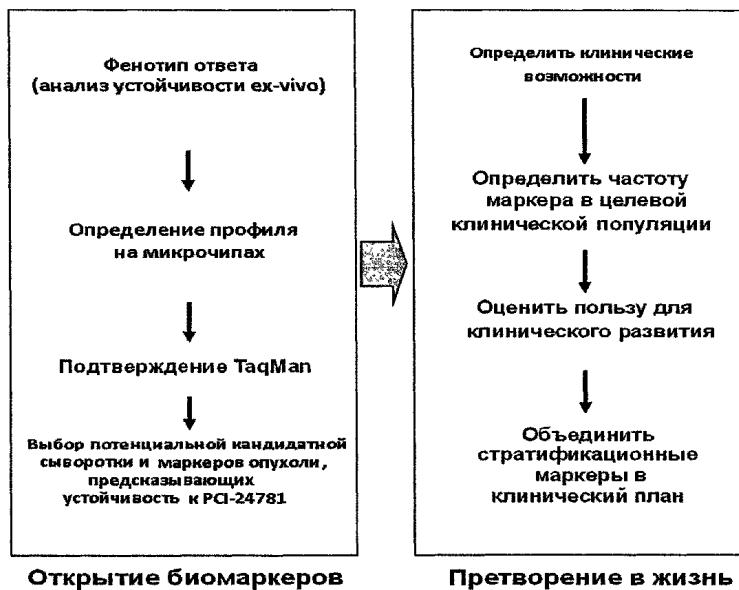
12. Способ по любому из пп.1-11, где указанные первый или второй набор пороговых значений уровней экспрессии для биомаркерных генов получены из раковых клеток, для которых ранее определили, что они устойчивы к соединению-ингибитору HDAC, и возможно где вероятность эффективного лечения рака выше, если уровень экспрессии указанных по меньшей мере четырех биомаркеров при указанном раке у пациента выше, чем уровень экспрессии из первого или второго набора пороговых значений уровней экспрессии для биомаркерных генов, полученных из раковых клеток, для которых ранее определили, что они чувствительны к соединению-ингибитору HDAC.

13. Способ по любому из пп.1-11, где вероятность эффективного лечения рака выше, если уровень экспрессии указанных по меньшей мере четырех биомаркеров при указанном раке у пациента ниже, чем уровень экспрессии из первого или второго набора пороговых значений уровней экспрессии для биомаркерных генов, полученных из раковых клеток, для которых ранее определили, что они устойчивы к соединению-ингибитору HDAC.

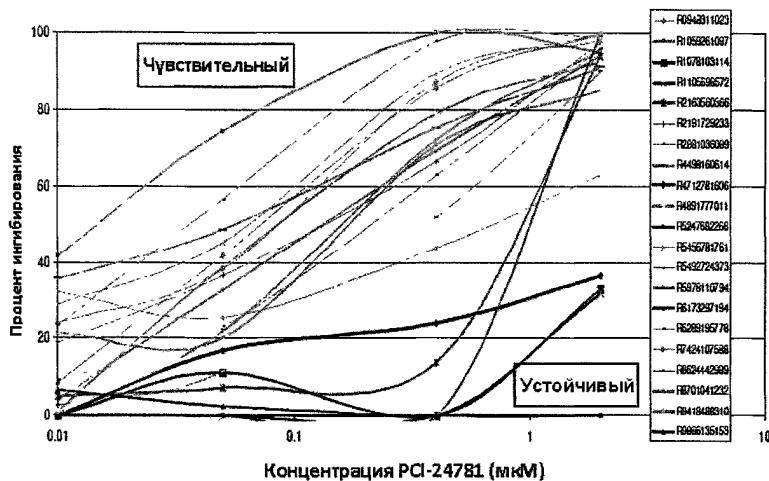
14. Способ по любому из пп.1-11, где указанные первый или второй набор пороговых значений уровней экспрессии для биомаркерных генов получены из раковых клеток, для которых ранее определили, что они чувствительны к соединению-ингибитору HDAC.

15. Способ по любому из пп.1-14, где ингибитор HDAC представляет собой 3-((диметиламино)метил)-N-(2-(4-(гидроксикарбамоил)фенокси)этил)бензофуран-2-карбоксамид.

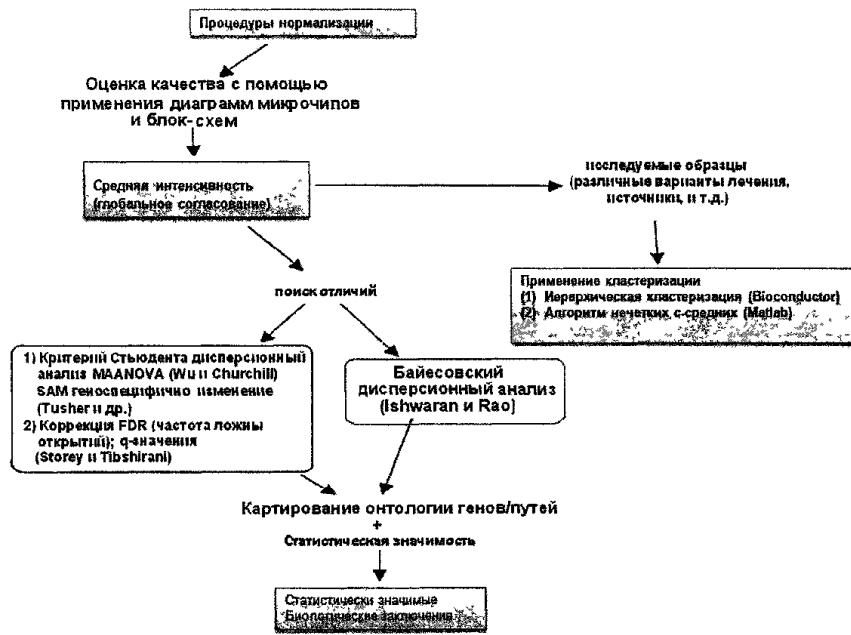
16. Чип для гибридизации нуклеиновых кислот, включающий нуклеинокислотные зонды, которые гибридизуются в очень жестких условиях гибридизации с нуклеиновыми кислотами не более четырех-пятидесяти биомаркерных генов, где по меньшей мере четыре биомаркерных гена выбраны из PTPN3, ABCC3, SARG, PPAP2C, NPDC1, CTEN, RAB25, НЕРН, TPMT, PKP3, GALNT5, CALML4, GALNT12, TPK1, DEFA6, EPLIN, CLIC5, PERP, SYK, SLC12A2, GUCY2C, TM4SF4, TGFA, FGFBP1, PTK6, EVA1, EPHA2, ITGA6, TNFRSF21, TM4SF3, IL18, BMP4, SMPDL3B, TMPRSS2, GDA, MST1R, ITGB4, ANXA3, CCL15, DPEP1, NOXO1, IFI27, CYP3A43 и PKP2.



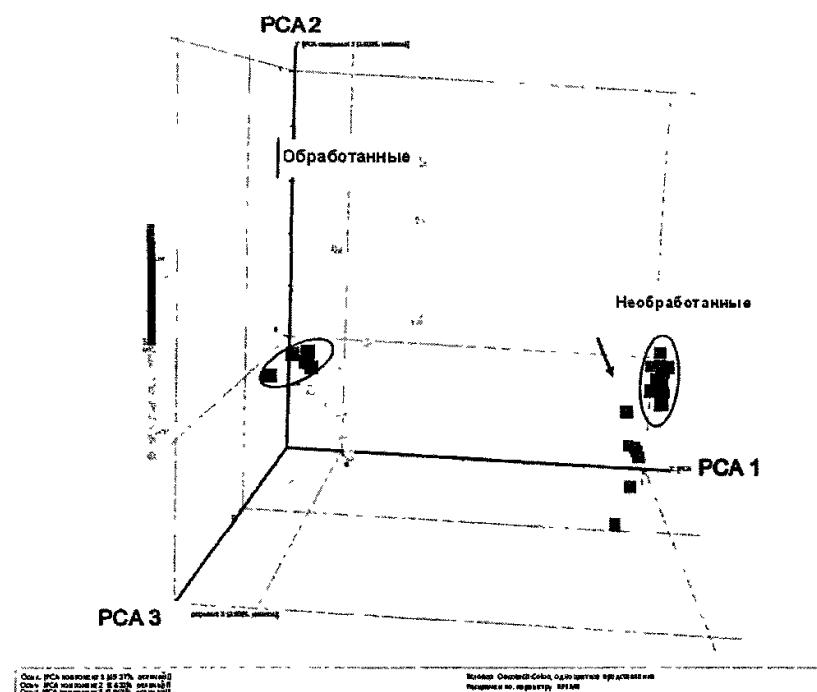
Фиг. 1



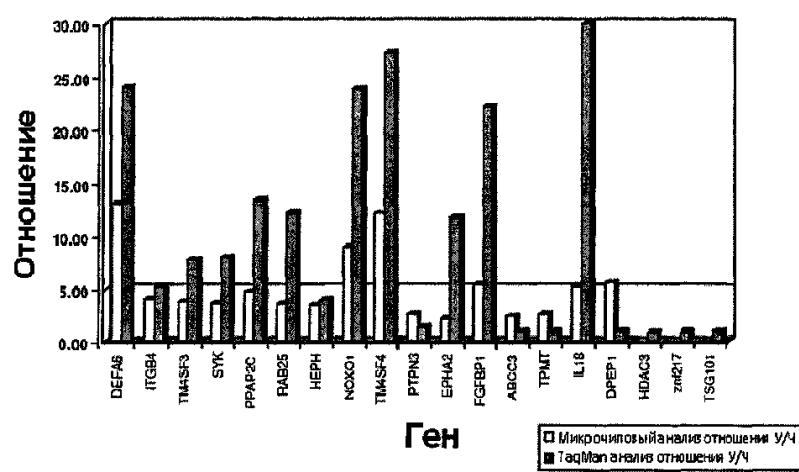
Фиг. 2



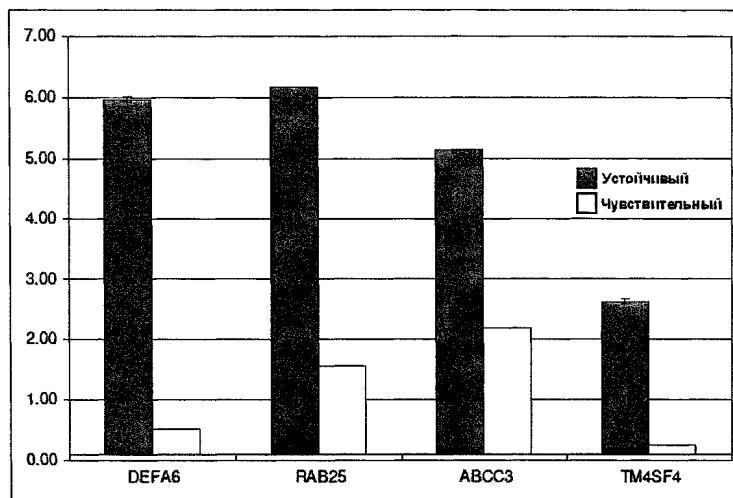
Фиг. 3



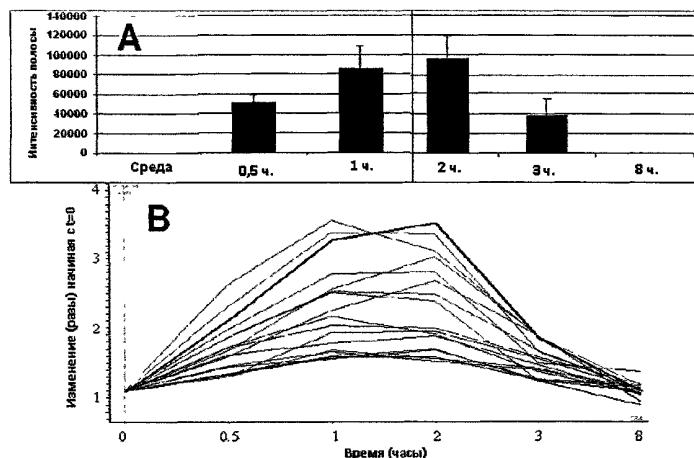
ФИГ. 4



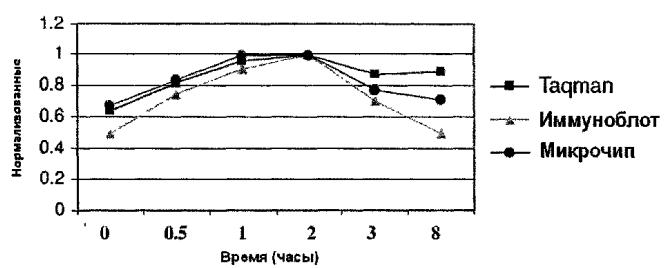
ФИГ. 5



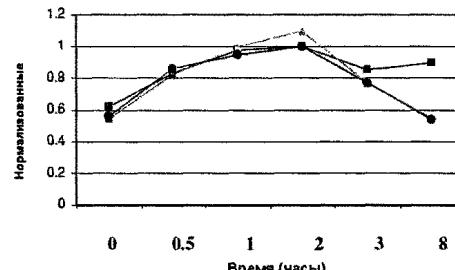
ФИГ. 6



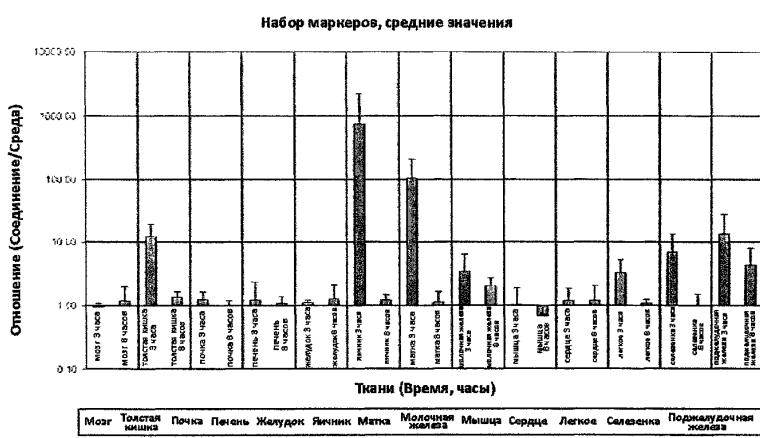
Фиг. 7



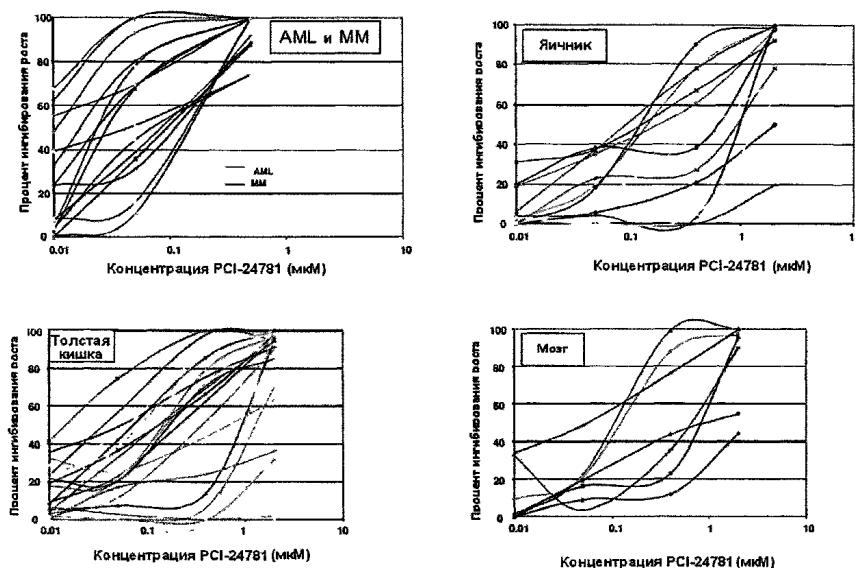
Синаптогирин 2



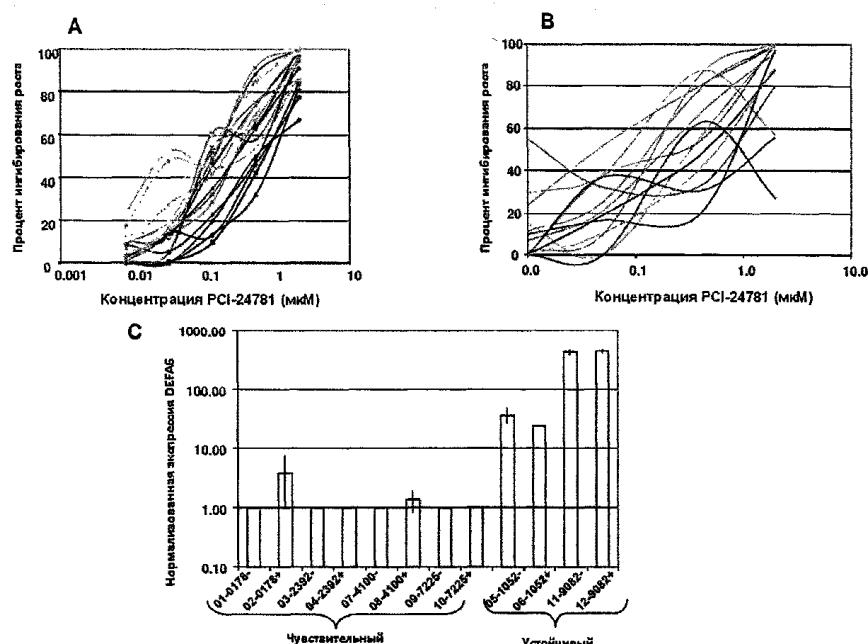
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2