

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **017985**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.04.30

(21) Номер заявки
200900927

(22) Дата подачи заявки
2008.01.30

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

(54) СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ РАКА К ИНГИБИТОРАМ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ

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

(32) **2007.01.30; 2007.04.13**

(33) **US**

(43) **2010.04.30**

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

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

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

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

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

(56) **US-A1-2006276547**

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

WO-A2-2002053775

WO-A2-2006097205

US-A1-20040018540

WO-A2-2004081174

US-A1-20030152923

WO-A1-2003066892

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 RPTN3, 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, ERHA2, ITGA6, TNFRSF21, TM4SF3, IL18, BMP4, SMPDL3B, TMPRSS2, GDA, MST1R, ITGB4, ANXA3, CCL15, DPEP1, NOXO1, IFI27, CYP3A43 и PKP2.

В некоторых воплощениях по меньшей мере один из указанных по меньшей мере четырех маркерных генов выбран из DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, HEPH, NOXO1, TM4SF4, RPTN3, ERHA2, 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, RPTN3, ERHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, 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, HEPH, NOXO1, TM4SF4, RPTN3, ERHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, 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, HEPH, NOXO1, TM4SF4, RPTN3, ERHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, 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, HEPH, 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, HEPH, 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, HEPH, 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 уровни 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 уровни 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, 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 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, HEPH, NOXO1, TM4SF4,

PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPER1. 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, HEPH, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPER1. 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, HEPH, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPER. 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, HEPH, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPER; 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, 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, DPER1, 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, 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 другом аспекте в данной заявке предложен способ определения ингибирования 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, 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 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, HEPH, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, EPHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, 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 нуклеиновокислотные 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, 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 указанный чип для гибридизации нуклеиновых кислот включает по меньшей мере четыре биомаркерных гена, выбранных 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 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 единственные 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 "дифференциально экспрессируемый ген", "дифференциальная экспрессия генов" и их синонимы, которые используют взаимозаменяемо, 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 экспрессией, 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. Дублированный 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 нее, 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 2X растворе хлорида и 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 высокоэффективную 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 "нуклеиновокислотный зонд", когда используется в единственном или множественном числе, в общем смысле относится к любому полирибонуклеотиду 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, гибри-

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 остовами, 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 выраженности симптомов заболевания или патологического состояния, предотвращение дополнительных симптомов, снижение выраженности 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 названы 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 используют 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 bamagrau.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	ABCC3	NM_020037	2
специфически регулируемый андрогенами белок	SARG	NM_023938	3
фосфатаза фосфатидной кислоты типа 2C	PPAP2C	NM_177526	4
белок-1 пролиферации, дифференцировки и регуляции нейронов	NPDC1	NM_015392	5
Белок с тензин-подобным С-концом	CTEN	NM_032865	6
RAB25, член семейства онкогенов RAS	RAB25	NM_020387	7
Гестестин	HEPH	NM_138737	8
тиопурин-S-метилтрансфераза	TPMT	NM_000367	9
плакофилин-3	PKP3	NM_007183	10
УДФ-N-ацетил-альфа-D-галактозамин:полипептид N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 5 (GalNAc-T5)	GALNT5	NM_014568	11
кальмодулин-подобный белок 4	CALML4	NM_033429	12
УДФ-N-ацетил-альфа-D-галактозамин:полипептид N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 12 (GalNAc-T12)	GALNT12	AK024865	13
тиамин-пирофосфокиназа 1	TPK1	NM_022445	14
дефензин, альфа 6, специфичный для клеток Панета	DEFA6	NM_001926	15
эпителиальный белок бета, исчезающий при неоплазии	EPLIN	NM_016357	16
белок 5 семейства хлорных внутриклеточных каналов 5	CLIC5	NM_016929	17
PERP, эффектор апоптоза TP53	PERP	NM_022121	18
тирозинкиназа селезенки	SYK	NM_003177	19
член 2 семейства 12 переносчиков растворенных веществ (белки-переносчики натрия/калия/хлора)	SLC12A2	NM_001046	20
гуанилатциклаза 2C (рецептор термостабильного энтеротоксина)	GUCY2C	NM_004963	21
трансмембранный белок 4 суперсемейства 4	TM4SF4	NM_004617	22
трансформирующий фактор роста, альфа	TGFA	NM_003236	23
белок 1, связывающий фактор роста	FGFBP1	NM_005130	24
фибробластов			
PTK6 протеинтирозинкиназа 6	PTK6	NM_005975	25
эпителиальный V-подобный антиген 1	EVA1	NM_005797	26
EPH рецептор A2	EPHA2	NM_004431	27
интегрин, альфа 6	ITGA6	NM_000210	28
член 21 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей	TNFRSF21	NM_014452	29
трансмембранный белок 3 суперсемейства 4	TM4SF3	NM_004616	30
интерлейкин 18 (интерферон-гамма-индуцирующий фактор)	IL18	NM_001562	31
костный морфогенетический белок 4	BMP4	NM_130850	32
сфингомиелинфосфодиэстераза, кислая сфингомиелиназа-подобная 3B	SMPDL3B	NM_014474	33
трансмембранная протеаза, серии 2	TMPRSS2	NM_005656	34
гуаниндезаминидаза	GDA	NM_004293	35
макрофаг-стимулирующий рецептор 1 (с-мет родственная тирозинкиназа)	MST1R	NM_002447	36
интегрин, бета 4	ITGB4	NM_000213	37
аннексин A3	ANXA3	NM_005139	38
хемокин (с C-C мотивом) лиганд 15	CCL15	NM_032965	39
дипептидаза 1 (почечная)	DPEP1	NM_004413	40
организатор 1 НАДФН-оксидазы	NOXO1	NM_172167	41
интерферон-альфа-индуцируемый белок 27	IFI27	NM_005532	42
цитохром P450, полипептид 43 подсемейства A семейства 3	CYP3A43	NM_057095	43
плакофилин 2	PKP2	NM_004572	44

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, ERHA2, 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, HEPH, NOXO1, TM4SF3, PTPN3, ERHA2, 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, HEPH, NOXO1, TM4SF3, PTPN3, ERHA2, 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, HEPH, NOXO1, TM4SF3, PTPN3, ERHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 или DPEP1. В некоторых воплощениях по меньшей мере 16 HDACiR-BG включают DEFA6, ITGB4, TM4SF4, SYK, PPAP2C, RAB25, HEPH, NOXO1, TM4SF3, PTPN3, ERHA2, 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 гортани; 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, фибросаркому, аденокарциному, гастриному, злокачественную гастриному, онкоцитому, холангиоцеллюлярную аденому, холангиоцеллюлярную 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 волосявидную астроцитому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, нейробластому, шванному, 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 слюну, буккальный смыв или соскобы бронхиальной щеточкой), кал, семенная жидкость, моча, асцитная жидкость, спинномозговая 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, солиubilизация 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, пункционную 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, Vova 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 гибридации 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 гибридационные анализы, в которых используется нуклеиновая кислота, которая обнаруживает "зондовые" нуклеиновые кислоты для каждого из анализируемых/профилируемых 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. Гибридационные 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 гибридованной 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, ERHA2, ITGA6, TNFRSF21, TM4SF3, IL18, BMP4, SMPDL3B, TMPRSS2, GDA, MST1R, ITGB4, ANXA3, CCL15, DPER1, 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, ERHA2, FGFBP1, ABCC3, TPMT, IL18 и DPER. 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 TaqMan™ анализ.

Вкратце, в ПЦР обычно используют 5'-экзонуклеазную активность Taq или Tth полимеразы, чтобы гидролизовать меченый 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 Taq 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 Taq 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 7900™ Sequence Detection System™ (Perkin-Elmer-Applied Biosystems, Foster City, CA) или LightCycler™ (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Германия). В одном воплощении 5'-экзонуклеазный процесс запускают на приборе для количественной ПЦР в реальном времени, таком как ABI PRISM 7900™ Sequence Detection System™ или одной из аналогичных систем в этом семействе измерительных приборов. Указанная система состоит из термоциклера, лазера, камеры на приборах с зарядовой связью (ПЗС-камеры) и компьютера. Система амплифицирует образцы в 96-луночном или 384-луночном форматах в термоциклере. 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 C_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 normalisation.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-D 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, являясь секретируемыми 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.

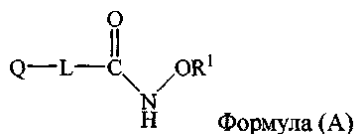
Биопсию рака получают от пациента, как описано выше, и впоследствии жизнеспособные опухолевые клетки выделяют и выращивают в культуре, как описано, например, у Kern и др. (1990), J. Natl. Cancer Inst., 82:582-588. Чтобы определить, являются ли раковые клетки чувствительными к соединению HDACi, их затем выращивают в присутствии соединения HDACi в диапазоне концентраций, например, 0-10 мкМ и пролиферацию клеток измеряют различными способами, например по включению тимидина, меченого тритием. Ингибирование 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)



где Q представляет собой возможно замещенный C₅₋₁₂ арил или возможно замещенный C₅₋₁₂ гетероарил;

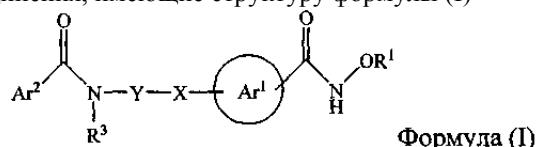
L представляет собой линкер, имеющий по меньшей мере 4 атома;

R¹ представляет собой H или алкил;

и его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый N-оксид, фармацевтически активный метаболит, фармацевтически приемлемое пролекарство, фармацевтически приемлемый

сольват.

Соединения-ингибиторы HDACi 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, алкокси, 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 HDACi 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 HDACi. В некоторых воплощениях оптимизированную селекцию второго противоракового агента осуществляли сначала путем сравнения набора известных биомаркерных генов устойчивости к соединению HDACi с набором биомаркерных генов, идентифицированных для других противораковых агентов. Второй противораковый агент затем выбирали для применения в комбинации с соединением HDACi на основании минимального перекрытия соответствующих наборов биомаркерных генов устойчивости.

Примеры противораковых агентов, которые возможно используют в комбинации с соединением HDACi, включают, но не ограничиваются этим, любые из следующих: госсипол (gossypol), генасенс, полифенол E, хлорфузин (Chlorofusin), полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA), бриостатин, связанный с фактором некроза опухолей апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL), 5-аза-2'-дезокситидин, полностью транс-ретиноевая кислота, доксорубин, винкристин, этопозид, гемцитабин, иматиниб (Gleevec®), гелданамицин, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17-AAG), флавопиридол, LY294002, бортезомиб, трастузумаб, BAY 11-7082, PKC412 или PD184352, TaxolTM, также называемый "паклитаксел", который представляет собой противораковое лекарственное средство, которое действует путем усиления и стабилизации образования микротрубочек, и аналоги TaxolTM, такие как TaxotereTM. Также было показано, что соединения, которые имеют основной таксановый скелет в качестве общего элемента структуры, имеют способность блокировать клетки в фазах G2-M благодаря стабилизированным 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 HDACi 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 HDACi, включают адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, ацивирин, акларубин; акодазола гидрохлорид; акронин; адозелезин; алдеслейкин; алтретамин; амбомицин; аметантрона ацетат; аминоклутетимид; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназа; асперлин; азациитидин; азетапа; азотомидин; 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; цитарабин; дакарбазин; даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексормеплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазихон; доксорубин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон про-

пионат; дуазомицин; эдатрексат; эфлорнитина гидрохлорид; элсамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид; эрбулозол; эзорибуцина гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустина фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозид фосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретирид; флоксуридин; флударабина фосфат; фторурацил; фторцитабин; фосхидон; фостриецин натрия; гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гидроксимочевина; идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; илмофозин; интерлейкин II (включая рекомбинантный интерлейкин II, или rIL-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; лозоксантрона гидрохлорид; мазопрокол; майтансин; мехлоретамин гидрохлорид; мегестрола ацетат; меленгестрола ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредеп; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомалцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофеноловая кислота; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; пэгаспаргаза; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфат; пироксантрона гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфирмер натрия; порфирамицин; преднимустин; прокарбазина гидрохлорид; пуромицин; пуромицина гидрохлорид; пиразофуридин; рибоприн; роглетимид; сафингол; сафингола гидрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрия; спарсомицин; спирогермания гидрохлорид; спироустин; спироплатин; стрептониридин; стрептозоцин; сулофенур; талисомицин; текогалан натрия; тегафур; телоксантрона гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофуридин; тирапазамин; торемифена цитрат; трестолон ацетат; трицирибина фосфат; триметрексамин; триметрексамин глюкуронат; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; иприт урацила; уредеп; вапреотид; вертепорфин; винбластин сульфат; винкристин сульфат; виндезин; виндезина сульфат; винепидина сульфат; винглицинат сульфат; винлейрозина сульфат; винорелбин тартрат; виноридина сульфат; винзолидина сульфат; ворозол; зениплатин; зиностаин; зорибуцина гидрохлорид.

Другие противораковые агенты, которые возможно используют в комбинации с соединением HDACi, включают 20-эпи-1,25-дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфулвен (acylfulvene); адесипенол (adescupenol); адозелезин; алдеслейкин; антагонисты ALL-TK; алтретамин; амбамустин (ambamustine); амидокс; амифостин; аминоклевулиновая кислота; амрубицин; амсакрин; анагелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; антинейральный морфогенетический белок-1; антиандроген, карцинома предстательной железы; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколина глицинат; гены-модуляторы апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновая кислота; ара-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминаза; асулакрин (asulacrine); атаместан; атримустин; аксинастатин (axinastatin) 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатиридин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин (benzoylstauroporine); производные β -лактама; β -алетин; бетакламицин (betaclamycin) B; бетулиновая кислота; ингибитор bFGF; бикалутамид; бисантрен; бисазиридинилспермин (bisaziridinylspermine); биснафид; бистратен (bistratene) A; бизелезин; брэфлат (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; циспорфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмидин (collismycin) A; коллисмидин B; комбретастатин A4; аналог комбретастатина; конагенин (conaenin); крамбесцидин 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина A; курацин A; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемидин (суремусин); цитарабина оксифосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин (dehydroididemnin) B; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; диазихон; дидемнин B; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азациитидин; 9-диоксамицин; дифенилспироустин; докозанол; долазетрон; доксифуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эделфозин; эдреколомаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпистерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозид фосфат; экземестан; фадрозол; фазарабин; фенретирид; филграстин; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флударабин; фтордаунорубицина гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; гадолиния тексафурин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам (hepsulfam); херегулин; гексаметиленбисацетамид; гиперицин; ибандроновая кислота; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны; имихимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; йододоксорибицин; 4-ипомеанол; ипроплатин; ирсогладин; изобенгазол (isobengazole); изогомохаликондрин B; итасетрон; джасп-лакинолид; кахалалид F; ламелларина-N триацетат; ланреотид; лейнамицин (leinamycin); ленограстин; лентинана сульфат; лептолстатин (leptolstatin); летрозол; фактор ингибирования лейкоза; лейкоцитарный интерферон- α ; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; аналог линейного

полиамин; пептид липофильного дисахарида; липофильные соединения платины; лиссоклинамид (lissoclinamide) 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ловастатин; локсорибин; луртотекан; лютеция тексафирин; лизофиллин; литические пептиды; майтанзин; манностагин А; мари-матат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин (meterelin); метиониназа; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; миримостим; некомплементарная двухцепочечная РНК; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксин; фактор роста фибробластов - сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело к хорионическому гонадотропину человека; монофосфориллипид А+sk клеточной стенки микобактерий; мопидамол; ингибитор гена множественной лекарственной устойчивости; терапия, основанная на применении общего супрессора опухолей-1; противораковый агент на основе иприта; микапероксид (мусарегоксид) В; экстракт клеточной стенки микобактерий; мириапорон (myriapogone); 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; орацин; пероральный индуктор цитокинов; ормаплатин; озатерон; оксалиплатин; оксауномицин (oxaunomycin); палауамин; пальмитойлризоксин (palmitoylrhizoxin); памидроновая кислота; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пэгаспаргаза; пелдезин; пентозан полисульфат-натрий; пентостатин; пентрозол (pentrozone); перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин (phenazinomycin); фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пиллокарпина гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; комплекс платины; соединения платины; комплекс платина-триамин; порфимер натрия; порфирамицин; преднизон; пропил-бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасом; иммуномодулятор на основе белка А; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С, микроалгал; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы фосфорилазы пуриновых нуклеозидов; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридокселированного гемоглобина-полиоксиэтилена; антагонисты αf ; ралтитрексид; рамосетрон; ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы ras ; ингибиторы ras ; ингибитор ras-GAP ; деметилированный ретеллиптин; рения Re 186 этидронат; ризоксин; рибозимы; RII ретинамид; роглетимид; рохитукин; ромуртид; рохинимекс; рубигинон (rubiginone) B1; 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; одноцепочечный антигенсвязывающий белок; сизофиран; собузоксан; натрия борокапнат; 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 метйодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоломид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопозтин; миметик тромбопозтина; тимальфазин; агонист рецептора тимопозтина; тимотринан; тиреостимулирующий гормон; этилэтиопурпурин олова; тирапазамин; титаноцена дихлорид; топсентин (topsentin); торемифен; фактор тотипотентных стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилуридин; трицирибин; триметрексам; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; полученный из мочевого синуса ростовой ингибиторный фактор; антагонисты рецептора урокиназы; вапреотид; вариолин В; векторная система, эритроцитарная генная терапия; веларезол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин (vinxaltine); витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб и зиностагин стимуламер.

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, бусульфат), нитрозомочевина (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, цитарабин), 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), эпидофиллотоксины (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, бусульфат), нитрозомочевина (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, аденокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат), эстрогены (например, диэтилстильбэстрол, 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, митоксантрон), замещенную мочевины (например, гидроксимочевина), производное метилгидразина (например, прокарабазин), аденокортикальный супрессор (например, митотан, аминоклутетимид).

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), винкрестин, NSC-639829, дискодермолит (также известный как NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, также известный как E-7010), альториртины (Altorhyrtins) (такие как альториртин А и альториртин С), 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 А, эпотилон В, эпотилон С (также известный как дезоксиэпотилон А или dEpoA), эпотилон D (также называют KOS-862, dEpoB и дезоксиэпотилон В), эпотилон Е, эпотилон F, эпотилона В N-оксид, эпотилона А N-оксид, 16-азаэпотилон В, 21-аминоэпотилон В (также известный как BMS-310705), 21-гидроксиэпотилон D (также известный как дезоксиэпотилон F и dEpoF), 26-фторэпотилон), 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), Винкрестина сульфат, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, также известный как WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Бенгерская академия наук), BSF-223651 (BASF, также известный как ILX-651 и LU-223651), SAN-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), криптофизин 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), вителивуамид, тубулизин А, канадензол, centaуредин (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), фиджианолид В, 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), гемаистерлин, 3-BAABU (Cytoskeleton/Школа Медицины Горы Синай, также известный как MF-191), TMPN (Университет штата Аризона), ванадоцена ацетилацетонат, T-138026 (Tularik), монзатрол, инанонин (также известный как NSC-698666), 3-IAABE (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 А и Z-элеутеробин), карибеозид (Caribaeoside), карибеолин (Caribaeolin), галихондрин В, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), диазонамид А, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), таккалонолид А, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), диозостатин, (-)-фенилагистин (также известный как NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), миоcеверин В, 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, HEPH, NOXO1, TM4SF4, PTPN3, ERHA2, 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 меченым 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 флударабину 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 подтверждали 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). Меченый 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
R1078103114	Карцинома толстой кишки	54	Ж	Правый яичник	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R1105698572	Карцинома толстой кишки	72	Ж	Часть концевой подвздошной кишки	Карцинома толстой кишки	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R2163560366	Карцинома толстой кишки	58	Ж	Матка	Рак прямой кишки	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R4712781606	Карцинома толстой кишки	59	М	Резекция толстой кишки	Карцинома толстой кишки	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R5247682266	Карцинома толстой кишки	51	Ж	Верхняя доля легкого	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R5891015174	Карцинома толстой кишки	43	Ж	Толстая кишка	Цекальная карцинома	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R6173297194	Карцинома толстой кишки	65	М	Сальник	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R7103644976	Карцинома толстой кишки	52	Ж	Правая труба и яичник	Рак толстой кишки	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R9866135153	Карцинома толстой кишки	55	Ж	Правая доля печени	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R2881036089	Карцинома толстой кишки	79	Ж	Толстая кишка	Карцинома толстой кишки	Карцинома, ПЗ	Биопсия солидной опухоли
R5492724373	Карцинома толстой кишки	55	Ж	Слепая кишка	Карцинома толстой кишки	Карцинома толстой кишки	Биопсия солидной опухоли
R8624442989	Карцинома толстой кишки	47	Ж	Мозг	Карцинома толстой кишки	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R0948311023	Карцинома толстой кишки	33	Ж	Узелки нижней доли левого легкого	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R1059261097	Карцинома толстой кишки	50	М	Печень	Рак толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R2191729233	Карцинома толстой кишки	62	Ж	Яичник	Рак толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R4498160614	Карцинома толстой кишки	40	Ж	Левый яичник	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R4891777011	Карцинома толстой кишки	53	Ж	Правая брюшная стенка	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R5456781761	Карцинома толстой кишки	65	Ж	5 и 6 доли печени	Рак толстой кишки, метастазировавший в печень	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R5978110794	Карцинома толстой кишки	63	Ж	Сигмовидная кишка	Карцинома толстой кишки	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R6289195776	Карцинома толстой кишки	56	М	Печень	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R6324805249	Карцинома толстой кишки	55	Ж	Яичник	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R7424107588	Карцинома толстой кишки	48	М	Биопсия поясницы/спинного мозга	Карцинома толстой кишки	Не доступно	Биопсия солидной опухоли
R8701041232	Карцинома толстой кишки	65	М	Сигмовидная кишка	Карцинома толстой кишки	Аденокарцинома	Биопсия солидной опухоли
R9418488310	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 4000В сканере (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA). Изображения обрабатывали с помощью программного обеспечения Codelink и экспортируемые 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 Z_{cut} , 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 пулы 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	ABCC3	NM_020037	13,24	2,37
специфически регулируемый андрогенами белок	SARG	NM_023938	13,04	4,00
фосфатаза фосфатидной кислоты типа 2C	PPAP2C	NM_177526	12,95	4,75
белок-1 пролиферации, дифференцировки и регуляции нейронов	NPDC1	NM_015392	11,88	2,45
белок с тензин-подобным C-концом	CTEN	NM_032865	11,32	3,83
RAB25, член семейства онкогенов RAS	RAB25	NM_020387	10,96	3,51
гестестин	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-ацетилгалактозаминилтрансфераза 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-ацетилгалактозаминилтрансфераза 12 (GalNAc-T12)	GALNT12	AK024865	8,86	2,51
тиамин-пирофосфокиназа 1	TPK1	NM_022445	8,81	3,55
дефензин, 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
тирозинкиназа 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
гуанилатциклаза 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 протеинтирозинкиназа 6	PTK6	NM_005975	6,24	3,10
эпителиальный V-подобный антиген 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-индуцирующий фактор)	IL18	NM_001562	5,24	5,22
костный морфогенетический белок 4	BMP4	NM_130850	4,82	3,91
сфингомиелинофосфодиастераза, кислая сфингомиелиназа-подобная 3B	SMPDL3B	NM_014474	4,62	5,49
трансмембранная протеаза, серин 2	TMPS2	NM_005656	4,62	3,51
гуанилдеаминаза	GDA	NM_004293	4,56	6,52
макрофог-стимулирующий рецептор 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-индуцируемый белок 27	IFI27	NM_005532	3,69	3,65
цитохром P450, 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	
дефектин, 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
тирозинкиназа 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
гефестин	HEPH	10,49	8,11	2,46	3,38	32,90	4,34	1,11	3,93	1,16
организатор 1 НАДФН-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
EPH 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
тиопурин-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-индуцирующий 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 микро-чипового 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 секретируемые белки или трансмембранные белки, которые сбрасывают свои внеклеточные домены. Гены, кодирующие секретируемые 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. 11A). 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. 11B), и уровни экспрессии мРНК DEFA6 были выше в HDAC-устойчивых клетках, чем в HDAC-чувствительных клетках (фиг. 11C).

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.

Профили экспрессии РНК определяли, используя олигонуклеотидные чипы GE-Codelink Mouse Uniset1 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. 7A) тщательно отслеживал повышение уровней ацетилирования тубулина (фиг. 7B) после лечения ингибитором HDAC PCI-24781.

Таблица 5

Чувствительные к ингибитору HDAC (HDACi) биомаркерные гены

Обозначение	Описание	Функция
Slc9a3r1	Изоформа 3 регулятора 1 семейства 9 переносчиков растворенных веществ	Транспорт ионов
Ing1l	Семейство ингибиторов роста, подобный члену 1	Пролиферация и дифференцировка клеток
Gadd45g	Индуклируемый 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
Ins16	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	Индуклируемый остановкой роста и повреждением ДНК белок 45 бета	Пролиферация и дифференцировка клеток
Syng2	Синаптогирин 2	Неизвестна
Polr2e	Полипептид 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, вошедшую в ДНК. Опухоли затем классифицировали как либо устойчивые (EDR от англ. Extreme Drag 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, гематопозитические 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		
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 agacctatat gggagattct ttatctctag 61 agctagcata ttacttgca tactttgttt cttttccaca tggatatttt actgctaaat 121 ggcagaggtg ggaggagat gtcacacagt accataacc catattgaaa acaagaaacc 181 accagaaagt ttgcagctaa ggggcagggg attcagttcc tacgccact cagcactaac 241 tacttgctgg cctggttgct tagaagctct acctctcttt cattatctgt aaaatagaaa 301 caatacttag gacttttagt ggaacatgag gattgaataa gatcacgcta tcatgtgac 361 tttttatcgg ctagaacagc aacagacact gctgtgggtg agttacttag aaaagtttag 421 ttatcagtga ttagcccaaa aacacatcag tcaaaaatag aatccactgg atttttgtct 481 ctcttttttag agacagggtc tcaactgtcg ccaggctgga gtacagtggc atgatcattg 541 ttactgtag cctcaaattc ctgggtctca gcaatcctcg cacctcagcg tctgagtag 601 ccgggactat aggcacatgc cacctcacct ggcttggtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 661 tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg gagacaggat cttgatgtgt cgcctaggct ggtctcaaac 721 tcctggcctc aagtgatctt cccacctcag cctccaaaac tgttgggatt ataggcgtga 781 gccactgtgc ccagcctaac tgggttttta tgagaggaaa atagaaaatg ctcttctaga 841 agagagagaa caagagcaca aaataatctg gactcacaaa aattcagcaa gctccaagaa 901 agggggatgg agggaaacgt ggcaaaaatt taaatgccat taggatattt agcaagttat 961 tactgtttgg taaaaatgca tcatcacct gtgtgcaaaa tgcttgcaaa gtagtctaaa 1021 tgtcttttga gatgggtgtt ttactgcttt tttccaaaaa caaattgttt attatggttg 1081 cagaaatgca gccattacgg tcacataaat ttctaaaaag cctaccaaa gttgcaagca 1141 gtcttctgcc actgggcagg ccagcagttc agaccagcg aggttgccag gaacaaatcc 1201 aggaaatact gggaagaaca agacaagaga attacctaaa agagcaaa ca attcaagtaa 1261 atcctgtagc tattaccact taaaatccgt agctcaagat tcctgtttca ccaccttata 1321 cacttaagca attatactta agcctttttt tagtcctaag tgaagaacta catcagaatc 1381 aggataagta ttttgccctg gaaattttggc tgcatatgaa tggagaagac atttacatcc 1441 tatgttctgg cactttctga aagatctaataa taaacatgtt gatgtgcca tttaatcaag 1501 atgagagatc cctgctgggtg tcacctcta gaacctgcac ttgggtgttt gactttccag 1561 aagaaaaaaa tgcaactttg gttagggggc agtggttgga tcacacagtt gtctttcgtt 1621 toctaccaca gtaattcata tttaaatatg cttttagatt agtgtggata ctattgctgc 1681 tgtgttgcta cctgaccttt ttctgggggg ggtacctcag aaatgagcat ttgagggcaa 1741 gcgaaaaagc cctcttcac ctcagaggc aacaaaagg cagcagaaat ggggaaagat 1801 tgtgagaggc agggccttggg tctagacctg gacttaggca agatatgttg cctcaaccc 1861 tgagttttct tatatgtaaa aagggaaggt tgggctggac tagatgaggt caagatttgc 1921 cattctggga ggctgatatt ccagagaatc aaaattaatc ctaaaccaaa gctttatggc 1981 tgctacagag acatgtcaca tttctgagac ttgtcacc aa gagtttgtcc ctcagacttt 2041 ggcgctgttg aatgcaaaga caaggatggc caccttctgg ttcttgctg ttgtcctcag 2101 ctgagagcag tctcggtaaa ggtggcaaag attctgtgac ctcagaccgg ggaccaaatg 2161 cttgggagtc tgatggccgg gctgggccac cattctcata gctctcattc tgtttggagc 2221 aaccaaagga tttgtgtgaa gttattttgga aaaggacctt aactgagcag taatcttttt 2281 tctgtatatt tggaatgttt ttcatctga cctgttctgt cagtgattct actgaaaaac 2341 aatttaaatca 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  tgccttctct  tgcagccgcg
61  cctcggcccc  atggacgccc  tgtgcggttc  cggggagctc  ggctccaagt  tctgggactc
121  caacctgtct  gtgcacacag  aaaaccggga  cctcactccc  tgcttccaga  actccctgct
181  ggctgggggt  cctgcatct  acctgtgggt  cgccctgccc  tgctacttgc  tctacctgcg
241  gccacattgt  cgtggctaca  tcatcctctc  ccacctgtcc  aagctcaaga  tggctcctggg
301  tgtcctgctg  tgggtcgctc  cctggcgcca  ccttttttac  tccttccatg  gcctgggtcca
361  tggccggggc  cctgccccct  ttttctttgt  caccoccttg  gtggtggggg  tcaccatgct
421  gctggccacc  ctgctgatac  agtatgagcg  gctgcagggc  gtacagtctt  cgggggtcct
481  cattatcttc  tggttcctgt  gtgtggtctg  cgccatcgtc  ccattccgct  ccaagatcct
541  tttagccaag  gcagagggtg  agatctcaga  ccccttccgc  ttcaccacct  tctacatcca
601  ctttgccctg  gtactctcta  ccctcatctt  ggctgcttc  agggagaaac  ctccattttt
661  ctccgcaaa  aatgtcgacc  ctaacccta  cctgagacc  agcgtgggt  ttctctcccg
721  cctgtttttc  tgggtgttca  caaagatggc  catctatggc  taccggcatc  cccgtggagg
781  gaaggacctc  tggctcccta  aggaagagga  cagatccca  atggtggtgc  agcagctgct
841  ggaggcatgg  aggaagcagg  aaaagcagac  ggcacgacac  aaggcttcag  cagcacctgg
901  gaaaaatgcc  tccggcgagg  acgaggtgct  gctgggtgcc  cggcccaggc  cccggaagcc
961  ctecttctct  aaggccctgc  tggccacctt  cggtccagc  ttctctcatc  gtgctgctt
1021  caagcttata  caggacctgc  tctccttcat  caatccacag  ctgctcagca  toctgatcag
1081  gtttatctcc  aaccccatgg  cccctcctg  gtggggcttc  ctggtggctg  ggctgatggt
1141  cctgtgctcc  atgatgcagt  cgctgatctt  acaacactat  taccactaca  tctttgtgac
1201  tgggggtgaag  tttcgtactg  ggatcatggg  tgtcatctac  aggaaggctc  tggttatcac
1261  caactcagtc  aaacgtgcgt  ccactgtggg  ggaaattgtc  aacctcatg  cagtggatgc
1321  ccagcgcttc  atggaccttg  ccccttctc  caatctgctg  tggtcagcac  cctgcagat
1381  catcctggcg  atctacttcc  tctggcagaa  cctaggtccc  tctgtcctgg  ctggagtgcg
1441  tttcatggtc  ttgctgattc  cactcaacgg  agctgtggcc  gtgaagatgc  gcgccttcca
1501  ggtaaagcaa  atgaattga  aggactcgcg  catcaagctg  atgagtga  tcctgaacgg
1561  catcaagggt  ctgaagctgt  acgcctggga  gccagcttc  ctgaagcagg  tggaggcag
1621  caggcagggt  gagctccagc  tgctgcgcac  ggcggcctac  ctccacacca  caaccacctt
1681  cacctggatg  tgcagccct  tctgtgtgac  cctgatcacc  ctctgggtgt  acgtgtacgt
1741  ggacccaaac  aatgtgctgg  acgcccagaa  ggcctttgtg  tctgtgtcct  tgtttaatat
1801  cttaagactt  cccctcaaca  tgctgcccc  gtaatcagc  aacctgactc  aggcagtggt
1861  gtctctgaaa  cggatccagc  aattcctgag  ccaagaggaa  cttgaccccc  agagtgtgga
1921  aagaaagacc  atctccccc  gctatgccat  caccatacac  agtggcacct  tcacctgggc
1981  ccaggacctg  ccccccactc  tgcacagcct  agacatccag  gtcccgaag  gggcactggg
2041  ggccgtgggt  gggcctgtgg  gctgtgggaa  gtcctcctg  gtgtctgccc  tgctgggaga
2101  gatggagaag  ctagaaggca  aagtgcacat  gaagggtcc  gtggcctatg  tgcccagca
2161  ggcatggatc  cagaactgca  ctcttcagga  aaacgtgctt  ttcggcaaa  cctgaaccc
2221  caagcgctac  cagcagactc  tggaggcctg  tgccttgcta  gctgacctgg  agatgtgcc
2281  tgggtgggat  cagacagaga  ttggagagaa  gggcattaac  ctgtctggg  gccagcgga
2341  gcgggtcagt  ctggctcgag  ctgtttacag  tgatgccgat  attttcttgc  tggatgacce
2401  actgtccgcg  gtggactctc  atgtggccaa  gcacatctt  gaccacgtca  tcgggcca
2461  aggcgtgctg  gcaggcaaga  cgcgagtgt  ggtgacgcac  ggcattagct  tctgccccca
2521  gacagacttc  atcattgtgc  tagctgatgg  acaggtgtct  gagatgggcc  cgtacccagc
2581  cctgctgcag  cgcaacggct  cctttgccaa  ctttctctgc  aactatgccc  ccgatgagga
2641  ocaagggcac  ctggaggaca  gttggaagg  gtagaggata  gcagaggact  agggagcact
2701  gctgattgaa  gacacactca  gcaaccacac  ggatctgaca  gacaatgatc  cagtaccta
2761  tgtgttccag  aagcagttta  tgagacagct  gagtgcctg  tcctcagatg  gggagggaca
2821  gggctggcct  gtaccccgga  ggcacctggg  tocatcagag  aagggtcagg  tgacagaggc
2881  gaaggcagat  ggggactga  cccaggagga  gaaagcagcc  attggcactg  tggagctcag
2941  tgtgttctgg  gattatgcca  aggcgtggg  gctctgtacc  acgctggcca  tctgtctcct
3001  gtatgtgggt  caaagtgcgg  ctgccattgg  agccaatgtg  tggctcagtg  cctggacaaa
3061  tgatgccatg  gcagacagta  gacagaacaa  cacttccctg  aggctgggcg  tctatgctgc
3121  ttttaggaatt  ctgcaagggt  tcttggtgat  gctggcagcc  atggccatg  cagcgggtgg
3181  ctcaccaggct  gccggtgtgt  tgcaccaggc  actgctgcac  aacaagatac  gctgcacaca
3241  gtcttcttt  gacaccacac  catcaggccg  catcctgaac  tgcttctcca  aggacatcta
3301  tgtcgttgat  gaggttcttg  cccctgtcat  cctcatgctg  ctcaattcct  tcttcaacgc
3361  catctccact  ctgtgtgtca  tcatggccag  cagccgctc  ttcactgtgg  tcatcctgccc

```

3421 cctggctgtg ctctacacct tagtgcagcg cttctatgca gccacatcac ggcaactgaa
 3481 gcggtctggaa tcagtcagcc gctcacctat ctactccacac ttttcggaga cagtgcactgg
 3541 tgccagtgtc atccgggcct acaaccgcag ccgggatttt gagatcatca gtgatactaa
 3601 ggtggatgcc aaccagagaa gctgtacccc ctacatcatc tccaaccggg cagaagccgc
 3661 ctccctcgct ccctgctcct ccaggaattc ccagcaggct ctctggtgtt cagggtcctt
 3721 gtccctcctt tcccctaagc agaaaactgg ccctgcccctg cccctgcccc atttcctcct
 3781 catctgatcc cccataggcg gctgagcatc ggagtgaggt tctgtgggaa ctgctggtgtg
 3841 ctctttgctg cactatttgc cgtcatcggg aggagcagcc tgaacccggg gctggtgggc
 3901 ctttctgtgt cctactcctt gcaggtgaca tttgctctga actggatgat acgaatgatg
 3961 tcagatttgg aatctaacat cgtggctgtg gagaggggtca aggagtactc caagacagag
 4021 acagaggcgc cctgggtggg ggaaggcagc cgcctcccg aaggttggcc cccacgtggg
 4081 gaggtggagt tccggaatta ttctgtgcgc taccggccgg gcctagacct ggtgctgaga
 4141 gacctgagtc tgcatgtgca cgtggcgagc aaggtgggga tctgtggcct cctggggct
 4201 ggcaagtctt ccatgacctt ttgctgttc cgcctcctgg aggcggcaaa ggtgaaatc
 4261 cgcattgatg gcctcaatgt ggcagacatc ggctccatg acctgcgtc tcagctgacc
 4321 atcatccgc aggaccccat cctgttctcg gggacctgc gcatgaacct ggaccttct
 4381 ggcagctact cagaggagga catttggtgg gctttggagc tgtccacct gcacacgtt
 4441 gtgagctccc agccggcagg cctggacttc cagtgtcag agggcgggga gaatctcagc
 4501 gtgggcccaga ggcagctcgt gtgctgccc cgagccctgc tccgcaagag ccgcatcctg
 4561 gtttttagacg aggcacagc tgccatcgac ctggagactg acaacctcat ccaggtacc
 4621 atccgcaccc agtttgatac ctgactgtc ctgacctcg cacaccggct taacactatc
 4681 atggactaca ccagggtcct ggtcctggac aaaggagtag tagctgaatt tgattctcca
 4741 gccaacctca ttgcagctag aggcactctc tacgggatgg ccagagatgc tggacttgc
 4801 taaaatatat tcttgagatt tctcctggc ctttccctgg tttcatcagg aaggaaatga
 4861 caccaaatat gtccgcagaa tggacttgat agcaaacact gggggcacct taagattttg
 4921 cacctgtaaa gtgcttaca gggtaactgt gctgaatgct ttagatgagg aaatgatccc
 4981 caagtgtgta atgacacgac taaggtcaca gctagtttga gccagttaga ctagtcccc
 5041 ggtctccga tcccaactg agtggtattt gcacactgca ctgttttcaa ataacgattt
 5101 tatgaaatga cctctgtcct cctctgatt tttcataatt tctaaagtt tctgttctgt
 5161 tttttaataa aaagctttt cctcctggaa cagaagacag ctgctgggtc aggccacccc
 5221 taggaactca gtccgtact ctgggtgtc gcctgaatcc attaaaaatg ggagtactga
 5281 tgaataaaaa ctacatggtc aacagtaaaa

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

1 gtgggggcca ggcagcacag atgaagcatt tacctatcta ggtaagtcag gaggagctca
 61 aaaggagaag aaaacagtag gaggcagggg aagcagcctc tgtctccatc tctgcccttt
 121 gaaacaaaag ggtattttctt ttctctcttc agcccccaac ccagtggagg cccggcttgg
 181 gacattgttc acttccccctc gcttccccctc tagaagcccc ctttgccatc cctgcacctt
 241 gtctcggtgt atgcccagaga gggagctgtg gccagcgggg actggtcag aaccogtgac
 301 cgtgtcggc agctgtgaca gcatgatgag cagcacctcc acccgctctg gatctagtga
 361 tagcagctac gacttctctg cactgaaga gaaggagtgt ctgctcttcc tggaggagac
 421 cattggctca ctggacacgg aggtgacag cggactgtcc actgacgagt ctgagccagc
 481 cacaactccc agaggtttcc gagcactgcc cataacccaa cccactcccc ggggaggtcc
 541 agaggagacc atcactcagc aaggacgaac gccaaaggaca gtaactgagt ccagctcatc
 601 ccacctcct gagccccagg gcctaggcct cagggtctggc tctacagcc tccctaggaa
 661 tatccacatt gccagaagcc agaacttcag gaaaagcacc acccaggcta gcagtcacaa
 721 ccctggagaa ccggggaggc ttgcccagaa gcctgagaaa gaacaggtca gccagagcag
 781 ccaacccagg caggcacctg ccagcccccga ggaggctgcc cttgacttgg acgtggtgct
 841 catccctccg ccagaagctt tccgggacac ccagccagag cagtgtaggg aagccagcct
 901 gcccggggg ccaggacagc agggccacac accccagctc cacacacat ccagctccca
 961 ggaaagagag cagactcctt cagaagccat gtcccaaaaa gccaaaggaaa cagtctcaac
 1021 caggtacaca caaccccagc ctctcctgct aggggttgcct cagaatgcaa gagctgaaga

1081 tgctccctc tcctcagggg aggacccaaa cagccgacta gctccctca caaccctaa
 1141 gccccggaag ctgccaccta atattgttct gaagagcagc cgaagcagtt tccacagtga
 1201 cccccagcac tggctgtccc gccacactga ggctgcccct ggagattctg gcctgatctc
 1261 ctgttccactg caagagcaga gaaaagcacg taaagaagct ctagagaagc tggggctacc
 1321 ccaggatcaa gatgagcctg gactccactt aagtaagccc accagctcca tcagacccaa
 1381 ggagacacgg gccagcctc tgtccccagc tccaggtctg gctcagcctg cagctccagc
 1441 ccaggcctca gcagctattc ctgctgtctg gaaggctctg gctcaagctc cggtccagc
 1501 tccaggtcca gctcagggac ctttgcgaat gaagtctcca gctccagcca atgttgagc
 1561 tagcaaattct atgccaattc ctatccctaa ggccccaagg gcaaacagtg ccttgactcc
 1621 accgaagcca gagtcaaggc tgactctcca ggagagcaac acccctggcc tgagacagat
 1681 gaacttcaag tccaacactc tggagcgctc aggcgtggga ctgagcagct acctttcaac
 1741 tgagaaagat gccagcccca aaaccagcac ttctctggga aagggctcct tcttgacaa
 1801 gatctcgccc agtgtcttac gtaattctcg gccccgccc gctcctctgg gcacggggaa
 1861 agatcttgcg ggtatccagg taggcaagct ggctgacctg gagcaggag agagctccaa
 1921 gcgcctgtcc taccaaggac agagccgtga caagcttctc cgccccccct gtgtcagtg
 1981 caagatctcc ccaaaggggtg tcccaatga acacagaagg gaggccctga agaagctggg
 2041 actgttgaag gtagtagctc tgcgaccagt acagaccctg tccctggctga acaagaagag
 2101 acacatgctc cacttgggag cctttgccac cagcgaactc agggctcaag atgaatggga
 2161 gggagagatt tgagtccaag catacattta tattcagtggt tgtgccattg agttcccatg
 2221 tgaagtgatc tgaagtgatc ctccacaaga ggggtgtgtg gtgtgtgtgt ggtgtgtgtg
 2281 tggagggggg gccgctggat acatcactga agctattgat ataacacaat tagtactgt
 2341 tcagaatttt gctcttggtt gatgtttctt tacattgggt agagtccagc ctagttagag
 2401 ctgagtgaag gggctggcca tgctgagac aaaaagtcaa atgagacaat ggacgtgtca
 2461 atgacttgaa aaaaagtcac atccagcaaa tgcagggtca catgaaatat gggcctcctg
 2521 gaatccctac agtggatgga gactggctca taccttgcca gatccctcctc tcagttccag
 2581 ccttctggac aaggcctggg ctaagaggag ctgattcgtt atctcttcac ccactgcctc
 2641 ctcagtatca ccagtcccaa agacaggata cgtccctgta acccaatctc tcggttgatt
 2701 gatagcagaa cagctcttgt tggctctgaga aggcaggata agtgaccaca tatttatgcc
 2761 actacctcca ccaggagag tccctctcca caggcttgat aaattcaatc accaactgtg
 2821 ctgtctgccc tgactctgct actcccgctt tctctgcttt cctgctccgt atctcagctc
 2881 gcactgaccc cagggtctgg ctgacatcaa gatgggagcc cagccacagg gctttataaa
 2941 caccacaagaa ccgtttcaga tcttctctgt gctgatgcag gtagttttaa atttttctca
 3001 gttccagtga tagaaaaccc acacaataca tctctgcca gtcttaaatg aatatcagag
 3061 gtaagagggg cctcagagaa gctctgacgc agtgctgctg gggaagggaa gtgactaac
 3121 cggggtcagc ctgccattta gggaaagagc tgaggttctt accctgtgtg catgctgcca
 3181 cctctcctta gccagtgtct ttgtacatcc acacagcacc ctaaggagcc atagtcacca
 3241 tcaaagactc aaccctaagg ccttcaaga tctcaaagt ccttctgaag catcagagat
 3301 taaatattgt tcaaactaat agttattgct gtggctttta attttatctt tggagatag
 3361 ctatatggta actcatcatt aaccagaaca cctctccctc caaattccgt gaccaagttg
 3421 tgcagcttga gcaaattgcc aaagagggtg ttatgggtgg gtgggtgggg cttgcaataa
 3481 caagcttggg ggtgagacat gccagacat gactcctgct tccccttagg aagtaaatct
 3541 tacttatggg tgtgaactgc ttggagtcca ggatgcccag atgtgagggg cagatgaagg
 3601 gaatgttgct ggaaagggtg cttttaaggc tgctgagaat ttctggactg tgtcctgatg
 3661 gacgcagcac catcaaagcc cagaatttct gaaaacgggtg acaaggttaa cataaggaca
 3721 acaaatactc caccctgtca tggatgtgga ggtgtgggtg tggcggtttc tgtgtacgtt
 3781 tgctcataca cgcacatcca aaagcctgtg cctcatctct ggccatgggt gaggacttgg
 3841 tctgtcacgg ctgatgagga ctcccacac cggccaagtt atgtcttatt atacacccc
 3901 agaaagagag aaagctgcct tctggaggac tgattccaca tgctatatcc agctgagttg
 3961 atttctgtgt ctattttcaac ccataacctg aagaatgatc acctatttcc ttattcatta
 4021 attttcttga ttaataggga aacttgggaa tagctataaa gtaaaacttg ggtggaacct
 4081 ggggcccttg catcacacaa gtgtgattag gatgggtcaag gtcacagga gtacagccta
 4141 ttatattccc acatcctgag aaaggctcatt tctcccacac acgacaaaag cacagacatc
 4201 ctgcacctgc cactaggcat cctcatccta ctgacatgcc catttctcca gttttcttaa
 4261 tctgagactc cctcccttg ttttttaaag ataccgtgct tctccacatc ctcaccttc
 4321 aaggagcata ttttgcctct aggatggctt ttgggattca agaatagaat aataaatcca
 4381 aacttgggtc tccccatttt gaagagatgc aagaggggcc agtgaggaca tccgctccc
 4441 tgaaagtggg gctagacaga gctgagggtc ttgtatctgt gtatccacat aggattttct
 4501 ttaattcagc ttgaattgat ggggaggggg gtaagagtag ggtcagagtt actcatccct


```

4561 tttcaaagaa ttgtgggtgg aagtttgtaa aggcatttca tttgattttc aaaatcaaag
4621 cgacagctct acttccactt ggcttagat ctctgtata ccctgccata gccttgatgc
4681 cactgggcac aagccacctg ccaaatacag gagtggcctc tcccagcctg gcatgatagg
4741 ggggtctgtg ccctcagatg tgttgacagc tgctcttctg aattgccaca cctgtgctac
4801 acttgggaatt ctgtgctctg actctgcagg gtaggaccac gtgccatctc acacagaggt
4861 caaccgatga gccactcac tcgtacatgc cttcttccac agtgggaagc atgatctggc
4921 agggggccgcc ctgtaggctg gggatgggct gctgtgtgaa tgttgacgtt cgtttcatgg
4981 agaaagggga ggtgaaagat tgaagagcag gttcctgtca atgttctgag ttcgagctgg
5041 aggtgtagat tgaatagtct acatggtctg tgagtgtgtg agatgaaccc ttccatcctt
5101 tgacacctgg ttgtatgtgt aggctaagaa ggaaggaccc tcctgtcagt gtgcaaagct
5161 gtaatctcat ggactagagg agagggggcc aaggggatgg acaggagaag tcatgcagaa
5221 tctaagcagg aatgcagata gaacacatct aggccttttt cccaggaga gtgatgatgg
5281 agcatataga tctggctcaa attcagcctc catcacttac cagtcaggaa cctggcgat
5341 atcactttaa ctttctgaac ctcagagtct tcacctataa gacggggaaa ataataccac
5401 cctttcaaga ttgttgagat aaataagtga tataaacat gtaaagctta gttctggcca
5461 cagtgtagct actcaataaa tgataatact

```

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

```

1 ctctctccg cgcggggcgg gctccgcgcc acgtgactcc gcggccgggc cgggacgcga
61 cgggacgcgc tgggaccggc gtcgggggtc gcggggacca tgcagcggag cctccctgcc
121 ctccgtatc ctgacgctgg tgaacgcccc gtacaagcga ggattttact gcggggatga
181 ctccatccgg taccctacc gtccagatac catcacccac gggctcatgg ctggggctac
241 catcacggcc accgtcatcc ttgtctcggc cggggaagcc tacctgggtg acacagaccg
301 gctctattct cgtcggact tcaacaacta cgtggctgct gtatacaagg tgctggggac
361 ctccctgttt ggggctgccc tgagccagtc tctgacagac ctggccaaga acatgattgg
421 cgtctgagg cccaacttcc tagccgtctg cgaccccgac tggagccggg tcaactgtc
481 ggtctatgtg cagctggaga aggtgtgcag gggaaaccct gctgatgtca ccgaggccag
541 gttgtctttc tactcgggac actcttccct tgggatgtac tgcattggtg tcttggcgct
601 gtatgtgcag gcacgactct gttggaagtg ggcacggctg ctgcgacca cagtcagtt
661 ctccctgggt gcccttgccc tctacgtggg ctacaccgcg gtgtctgatt acaaaccaca
721 ctggagcgat gtccttggtg gcctcctgca gggggcactg gtggctgccc tcaactgtct
781 ctacatctca gacttcttca aagcccagtc cccacagcac tgtctgaagg aggaggagct
841 ggaacgggaag cccagcctgt cactgacgtt gacctggggc gaggctgacc acaaccacta
901 tggatacccg cactcctcct cctgaggccg gaccccgccc aggcaggag ctgctgtgag
961 tccagctgag gccacccag gtggtccctc cagccctggg taggactga gggctctgga
1021 cgggctccag gaaccctggg ctgatgggag cagtgagcgg gctccgctgc cccctgccct
1081 gcactggacc aggagtctgg agatgcctgg gtagccctca gcatttgagg gggaacctgt
1141 tcccgtcggc ccccaaatat ccccttcttt ttatggggtt aaggaggga cagagagatc
1201 agatagttgc tgttttgtaa aatgtaatgt atatgtggtt ttagtaaaa 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 gcgcgcctcg ccggcgccct catcccgat ccttgctgca gcgtcagcgc cgcgcgccgt
61 gcctttctct ttctctctcc tctccttggt cctcgcctc ttcttctctc tgcgtctctc
121 cccgtgctc ccgtgctcc cgacgggag cccggagccc gcgcgagcc cctggcctcg

```

181 cgggtgccatg ctgccccggc ggccggcgctg aaggatggcg acgccgctgc ctcgccctc
 241 ccccgggcac ctgcggtctg tgcggctgct gctctccggc ctcgtcctcg ggcggccct
 301 gctgtggagcc gccgcccggc acccgatgt agccgcctgt cccgggagcc tggactgtgc
 361 cctgaagagg cgggcaagggt gtcctcctgg tgcacatgcc tgtgggccc ccttcagcc
 421 cttccaggag gaccagcaag ggctctgtgt gccaggatg cgcgggctc caggcggggg
 481 ccggcccag cccagactgg aagatgagat tgacttcctg gccaggagc ttgcccggaa
 541 ggagtctgga cactcaactc cgcctctacc caaggaccga cagcggctcc cggagcctgc
 601 caccctgggc ttctcggaac gggggcaggg gctggagctg ggcctccct cactccagg
 661 aacccccacg cccacgccc acacctccat gggctccct gtgtcatccg acccgggtga
 721 catgtcgccc ctggagcccc ggggagggca aggcgacggc ctcgcccttg tctgatcct
 781 ggcgttctgt gtggccggtg cagccgccct ctcctagcc tccctctgct ggtgcaggct
 841 gcactgtgag atccgcctga ctcagaaggc cgactacgcc actgcgaagg cccctggctc
 901 acctgcagct ccccgatct cgctgggga ccaacggctg gcacagagcg cggagatgta
 961 cactaccag caccaacggc aacagatgt gtgcctggag cggcataaag agccaccaa
 1021 ggagctggac acggcctcct cggatgagga gaatgaggac ggagacttca cgggtgtacga
 1081 gtgcccgggc ctggccccga ccggggaat ggaggtgccc aacctctgt tcgaccacgc
 1141 cgcactgtcc gcgcccctgc cggccccag ctcaccgct gcactgccat gacctggagg
 1201 cagacagacg cccacctgct cccgcacct gagggccccg gggaggggga gggcctggag
 1261 cttcccacta aaaacatggt ttgatgtgt gtgcttttg ctgggctcg ggctccaggc
 1321 cctgggaccc cttgccagg agacccccga acctttgtgc caggacacct cctgtcccc
 1381 tgcacctctc ctgttcggtt tagaccccc aactggagg ggcattggaga accgttagagc
 1441 gcaggaacgg gtgggtaatt cttagagaaa aagccaatta aagtccattt cagaaaaaa

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

1 gggcaacagt ctgccacact gtggacacca gatcctggga gctcctggtt agcaagttag
 61 atctctggga tgtcagttag gctgggttaa gaccagaggt aaactgcaga ggaccacc
 121 cccaccatgt cccaggtgat gtccagccca ctgctggcag gaggccatgc tgtcagcttg
 181 gcgccttggt atgagcccag gaggacctg caccagcac ccagcccag cctgcccac
 241 cagtgttctt actacaccac ggaaggctgg ggagcccagg cctgtagtgc cccctgccc
 301 tgcattgggg cccctggccg actccagcaa gccccacagg tggaggccaa agccacctgc
 361 ttcttgccgt cccctggtga gaaggccttg gggaccccag aggacctga ctcctacatt
 421 gacttctcac tggagagcct caatcagatg atcctggaac tggacccac cttccagctg
 481 cttcccccag ggactggggg ctcaccaggct gagctggccc agagcaccat gtcaatgaga
 541 aagaaggagg aatctgaagc cttggacata aagtacatcg aggtgacctc cgcagatca
 601 aggtgcacag attggcccca gcactgtcc agccccctg tcaccccgc cctcggtcc
 661 cctgcagtg gtggcctcct cctttccaga gacgtcccc gagagacagc aagcagctg
 721 gagagcctca tcttctctgg gaaccagggc agggggcacc agcgcctct gcccctca
 781 gagggtctct cccctcgacc cccaaattcc cccagcatct caatcccttg catggggagc
 841 aaggcctcga gccccatgg tttgggctcc ccgctgggtg cttctccaag actggagaag
 901 cggctgggag gcctggcccc acagcggggc agcaggatct ctgtgctgtc agccagccca
 961 gtgtctgatg tcagctatat gtttggaagc agccagtccc tctgacctc cagcaactcc
 1021 agccatcagt catcttccag atccttgaa agtccagcca actcttctc cagcctccac
 1081 agccttggtc cagtgtccct gtgtacaaga cccagtgaat tccaggctcc cagaaacccc
 1141 accctaacca tgggccaacc cagaacaccc cactctccac cactggccaa agaactgcc
 1201 agcatctgcc cccatccat caccaactcc atggtggaca taccattgt gctgatcaac
 1261 ggctgcccag aaccagggtc ttctccaccc cagcggaccc caggacacca gaactccgtt
 1321 caacctggag ctgcttctcc cagcaacccc tgtccagcca ccaggagcaa cagccagacc
 1381 ctgtcagatg cccctttac cacatgccc gagggctccg ccagggacat gcagccacc
 1441 atgaagtctg tgatggacac atctaaatac tgggttaagc caaacatcac ccgagagcaa
 1501 gcaatcgagc tgctaggaa ggaggagcca ggggttttg tcataaggga cagctctca
 1561 taccgaggct ccttcggcct ggccctgaag gtgcaggagg ttcccgcgtc tgcctcagaat
 1621 cagaccagtg aggacagcaa tgacctcatc cgacacttcc tcatcgagtc gtctgcaaaa
 1681 ggagtgcac tcaaaggagc agataggag cctactttg ggagcctctc tgctctcgtg
 1741 tgccagcatt ccatcatggc cctggccctg cctgcaaac tcaccatccc acagagagaa

```

1801 ctgggaggtg cagatggggc ctcgactct acagacagcc cagcctctg ccagaagaaa
1861 tctgcgggct gccacacct gtacctgagc tcagtgcg tggagacct gactggagcc
1921 ctggccgtgc agaaagccat ctccaccacc tttagagagg acatcctccc cagcccacc
1981 gtgggtccact tcgaagtcac agagcagggc atcactctga ctgatgtcca gaggaaggtg
2041 tttttccggc gccattaccc actcaccacc ctccgcttct gtggtatgga ccctgagcaa
2101 cggaagtggc agaagtactg caaacctctc tggatctttg ggtttggggc caagagccag
2161 acagagccctc aggagaacgt atgccacctc ttgcgaggat atgacatggt ccagccagcc
2221 tcgcagggtca tcggcctggt gactgctctg ctgcaggacg cagaaaggat gtaggggaga
2281 gactgcctgt gcacctaac aacacctcca ggggctcgtc aaggagcccc cctccacccc
2341 ctgaatgggt gtggcttgtg gccatattga cagaccaatc tatgggacta gggggatttg
2401 catcaagttg acaccottga acctgctatg gccttcagca gtcaccatca tccagacccc
2461 ccgggacctca gtttccctca tcatagaaga agaccaatag acaagatcag ctgttcttag
2521 atgtcggtgg gcatttgaac atgctctctc atgattctga agcatgcaca cctctgaaga
2581 cccctgcatg aaaataacct ccaaggaccc tctgacccca tcgacctggg ccctgcccac
2641 acaacagtct gagcaagaga cctgcagccc ctgtttcgtg gcagacagca ggtgcctggc
2701 ggtgaccacac ggggctcctg gcttcagct ggtgatggc aagaactgac taaaaacag
2761 gaatggatag actctatttc ctccatatac tgctcctctg ttccctttcc cactttctgg
2821 gtggcttttt gggtccaccc agccaggatg ctgcaggcca agctgggtgt ggtatttagg
2881 gcagctcagc agggggaact tgtccctatg gtcagaggag accagctgt cctgcacccc
2941 cttgcagatg agtatcacc catcttttct ttccacttgg tttttatttt tatttttttt
3001 gagacagagt ctcaactgtc cccaggctga actgcagtgg tgtgatctag gctcactgca
3061 acctccacct cccaggttca agcaattatc ctgcctcagg ctcccgagta gctgggatta
3121 caggcatgtg caactcacc agctaatttt gtatttttag tagagacagg gtttcacat
3181 gttggccagg ctggtcttga actcctgacc gcaggtaatc cacctgcttc ggccctccaa
3241 agtgctggga ttacaggcgc aagccaccca gccagcttc ttccattcc ttgataggcg
3301 agtattccaa agctggatc gtactgtccc taatgttgca tattaggcgg cgggggcaga
3361 gataagggcc atctctctgt gattctgctt cagctcctgt cttgctgagc cctcccccac
3421 cccacgctcc aacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca
3481 cagccccctc tactgctatg ttgcttcaac cagcctcaca gccacacggg ggaagcagag
3541 agtcaagaat gcaaagaggc cgcttcccta agaggcttgg aggagctggg ctctatccca
3601 caccaccccc caccaccccc ccaccagcc tccagaagct ggaaccattt ctcccgagg
3661 cctgagtccc taaggaaacc accctaccgg ggtggaaggg agggtcaggg aagaaaccca
3721 ctcttgctct acgaggagca agtgctcgc cctcccagc agccagccct gccaaagttg
3781 cattatcttt ggccaaggct gggcctgacg gttatgattt cagccctggg cctgcaggag
3841 aggtgagat cagccccccc agccagtggc cgagcactgc cccgcccga aagtctgcag
3901 aatgtgagat gaggttctca aggtcacagg cccagctccc agcctggggg ctggcagagg
3961 ccccatata ctctgtaca gctcctatca tgaataataa 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 agagctgate ctccctaggc cctgcctaac
61 cttgagttgg cccccaatcc ctctggtgctc agaagtcccc ttaccccccac tgagaggagg
121 ggcaggacca gatcttttga gagctgaggg ttgagggcat tgagccaaca cacagatttg
181 tcgcctctgt cccgaagac acctgcaccc tccatgcgga gccaagatgg ggaatggaac
241 tgaggaagat tataactttg tcttcaaggt ggtgctgatc ggcgaatcag gtgtggggaa
301 gaccaatcta ctctcccgat tcacgcgcaa tgagtccagc cacgacagcc gcaccaccat
361 cggggattgag ttctccacc gactgtgat gttgggcacc gctgctgtca agctcagat
421 ctgggacaca gctggcctgg agcggtaccg agccatcacc tcggcgtaact atcgttgatg
481 agtggggggc ctctggtgt ttgacctaac caagcaccag acctatgctg ttgtggagcg
541 atggctgaag gagctctatg accatgctga agccacgac gtcgtcatgc tcgtgggtaa
601 caaaagtgac ctccagccagg cccgggaagt gccactgag gagggccgaa tgttcgctga
661 aaacaatgga ctgctcttcc tggagacctc agcctggac tctaccaatg ttgagctagc
721 ctttgagact gtctgaaaag aaatctttgc gaagggtgcc aagcagagac agaacagcat

```

```

781 ccggaccaat gccatcactc tgggcagtgc ccaggctgga caggagcctg gccctgggga
841 gaagagggcc tgttgcatca gcctctgacc ttggccagca ccacctgcc cactggctt
901 tttggtgccc cttgtcccca ctccagcccc aggcctttc cttgcccttt ggttccagat
961 atcagactgt tccctgttca cagcaccctc agggctctaa ggtcttcatg cctatcaca
1021 aatacctctt ttatctgtcc accctcaca gactaggacc ctcaataaaa gctgttttat
1081 atcaaaaaaa

```

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
гефестин	HERP	NM_138737	8

```

1  gccagcctg cctggagaaa agtgtctgct cctagccaag atctcctcat cacaaaagta
61 atgtgggcca tggagtcagg ccacctcctc tgggctctgc tgttcattgca gtccttggtg
121 cctcaactga ctgatggagc cactcgagtc tactacctgg gcatccggga tgtgcagtg
181 aactatgctc ccaaggggaag aaatgtcatc acgaaccagc ctctggacag tgacatagtg
241 gcttcagctc tcttaaagtc tgacaagaac cggatagggg gaacctacaa gaagaccatc
301 tataaagaat acaaggatga ctcatacaca gatgaagtgg ccagcctgc ctggttgggc
361 ttcctggggc cagtgttgca ggctgaagtg ggggatgtca ttcttattca cctgaagaat
421 tttgccactc gtccctatac catccacctc catggtgtct tctacgagaa ggactctgaa
481 ggttccctat acccagatgg ctctctggg ccactgaaag ctgatgactc tgttcccccg
541 gggggcagcc atatctacaa ctggaccatt ccagaaggcc atgcacccac cgatgctgac
601 ccagcgtgcc tcacctggat ctaccattct catgtagatg ctccacgaga cattgcaact
661 ggcctaattg ggctctcat cacctgtaaa agaggagccc tggatgggaa ctccccctct
721 caacgccagg atgtagacca tgatttcttc ctctcttca gtgtggtaga tgagaacctc
781 agctggcatc tcaatgagaa cattgccact tactgctcag atcctgcttc agtggacaaa
841 gaagatgaga catttcagga gagcaatagg atgcatgcaa tcaatggctt tgttttggg
901 aatttacctg agctgaacat gtgtgcacag aaacgtgtgg cctggcactt gtttggcatg
961 ggcaatgaaa ttgatgtcca cacagcattt ttccatggac agatgctgac taccctggga
1021 caccacactg atgtggctaa catctttcca gccacctttg tgactgctga gatggtgccc
1081 tgggaacctg gtacctggtt aattagctgc caagtgaaca gtcactttcg agatggcatg
1141 caggcactct acaagggtcaa gtcttgctcc atggccctc ctgtggacct gctcacaggc
1201 aaagtctgac agtacttcat tgaggcccat gagattcaat gggactatgg ccgatgggg
1261 catgatggga gtactgggaa gaatttgaga gagccaggca gtatctcaga taagttttct
1321 cagaagagct ccagccgaat tgggggcact tactggaaag tgcgatatga agcctttcaa
1381 gatgagacat tccaagagaa gatgcatttg gaggaagata ggcatttgg aatcctgggg
1441 ccagctgctc gggctgaggt gggtgacacc attcaggtgg tcttctacaa ccgtgctcc
1501 cagccattca gcatgcagcc ccattgggtc ttttatgaga aagactatga aggcactgtg
1561 tacaatgatg gctcatctta cctgggcttg gttgccaagc cctttgagaa agtaacatac
1621 cgctggacag tccccctca tgccgggtccc actgctcagg atcctgcttg tctcacttgg
1681 atgtacttct ctgctgcaga tcccataaga gacacaaatt ctggcctggg gggcccctg
1741 ctggtgtgca gggctggtgc cttgggtgca gatggcaagc agaaaggggt ggataaagaa
1801 ttctttcttc tcttactgt gttggatgag aacaagagct ggtacagcaa tgccaatcaa
1861 gcagctgcta tgttgattt ccgactgctt tcagaggata ttgagggctt ccaagactcc
1921 aatcggatgc atgccattaa tgggtttctg ttctctaacc tgcccaggct ggacatgtgc
1981 aagggtgaca cagtggcctg gcacctgctc ggctgggca cagagactga tgtgcatgga
2041 gtcattgtcc agggcaacac tgtgcagctt cagggcatga ggaaggggtc agctatgctc
2101 tttcctcata cctttgtcat ggccatcatg cagcctgaca acctggggac atttgagatt
2161 tattgccagg caggcagcca tcgagaagca gggatgaggg caatctataa tgtctcccag
2221 tgtcctggcc accaagccac ccctcgccaa cgctaccaag ctgcaagaat ctactatatac
2281 atggcagaag aagtagagt ggactattgc cctgaccgga gctggggaac ggaatggcac
2341 aaccagtctg agaaggacag ttatgggttac attttctga gcaacaagga tgggctcctg
2401 ggttccagat acaagaaagc tgtattcagg gaatacactg atggtacatt caggatccct
2461 cggccaagga ctggaccaga agaacacttg ggaatcttgg gtccacttat caaagtgaa
2521 gttggtgata tcctgactgt ggtattcaag aataatgcc aacggcccta ctctgtgcat
2581 gctcatggag tgctagaatc tactactgtc tggccactgg ctgctgagcc tgggtgaggtg
2641 gtcacttatc agtggaacat ccagagagg tctggccctg ggccaatga ctctgcttgt
2701 gtttctgga tctattattc tgcagtggat cccatcaagg acatgtatag tggcctgggtg

```

```

2761 gggcccttgg ctatctgcca aaagggcacc ctggagcccc atggaggacg gaggtagcatg
2821 gatcggggaat ttgcattgtt gttcttgatt tttgatgaaa ataagtcttg gtattttggag
2881 gaaaatgtgg caaccatgg gtcccaggat ccaggcagta ttaacctaca ggatgaaact
2941 ttcttgagga gcaataaaat gcatgcaatc aatgggaaac tctatgccaa ccttaggggt
3001 cttaccatgt accaaggaga acgagtggcc tggtagatgc tggccatggg ccaagatgtg
3061 gatctacaca ccaccactt tcatgcagag agcttcctct atcggaatgg cgagaactac
3121 cgggcacatg tggtagatct gtcccaggg acttttgagg ttgtggagat ggtggccagc
3181 aaccctggga catggctgat gcactgccat gtgactgacc atgtccatgc tggcatggag
3241 accctcttca ctgttttttc tcgaacagaa cacttaagcc ctctcacctg catcaccaaa
3301 gagactgaaa aagcagtgcc cccagagac attgaagaag gcaatgtgaa gatgctgggc
3361 atgcagatcc ccataaagaa tgttgagatg ctggcctctg ttttggttgc cattagtgtc
3421 accctcttgc tegtgttctt ggctcttggg ggagtgggtt ggtaccaaca tcgacagaga
3481 aagctacgac gcaataggag gtccatcctg gatgacagct tcaagcttct gtctttcaaa
3541 cgggacatg tggagcctgg agatatcctc aggaagcaca tctgtagtgc actcccagca
3601 ggcatgggac tagtcaacta cccacactc aaaggggcat ggggtgggga gaagcagaag
3661 gagcaatcaa gcttatctgg atattttctt cttattttat tttacatgga aataatatga
3721 tttcactttt tcttttagtt ctttgcctta cgtgggcacc tggcactaag ggagtacctt
3781 attatcttac atcgcaaat tcaacagcta cattatattt ccttctgaca cttggaaggt
3841 attgaaattt ctgaaatgt atccttctca caaagtagag accaagagaa aaactcattg
3901 attgggtttc tacttcttcc aaggactcag gaaatttcac tttgaactga ggccaagtga
3961 gctgttaaga taaccacac ttaaacataa ggctaagaat ataggcttga tgggaaattg
4021 aaggtaggct gaggattggg aatccaaatt gaattttgat tctccttggc agtgaactac
4081 tttgaagaag tggtagatgg gttgttgcct ccatgagcat gtacaacctc tggagctaga
4141 agctcctcag gaaagccagt tctccaagtt cttaacctgt ggcaactgaa ggaatgttga
4201 gttacctctt catgttttag acagcaaac ctatccatta aagtacttgt tagaacactg

```

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

```

1 gcggggcgag gcggggcgcg gagaagtggc ggaggtggaa gcggaggcgt acccgccctt
61 ggggacgtca ttggtggcgg aggcaatggc cggcaaccag ctgtaagcga ggcacggaag
121 acatatgtct gtgagacaaa ggtgtctctg aaactatgga tggtagaaga acttcacttg
181 acattgaaga gtactcggat actgaggtac agaaaaacca agtactaact ctggaagat
241 ggcaagacaa gtgggtgaac ggcaagactg cttttcatca ggaacaagga catcagctat
301 taaagaagca tttagatact ttcttaaaag gcaagagtgg actgagggta ttttttctc
361 tttgcggaaa agcggttgag atgaaatggg ttgcagaccg gggacacagt gtagtgtgtg
421 tggaaatcag tgaacttggg atacaagaat tttttacaga gcagaatctt tcttactcag
481 aagaaccaat caccgaaatt cctggaacca aagtatttaa gaggttcttcg gggaaacattt
541 cattgtactg ttgcagtatt tttgatcttc ccaggacaaa tattggcaaa tttgacatga
601 tttgggtaga aggagcatta gttgccatca atccaggtga tcgcaaatgc tatgcagata
661 caatgttttc cctcctggga aagaagtttc agtatctcct gtgtgttctt tcttatgatc
721 caactaaaca tccaggtcca ccattttatg ttccacatgc tgaaattgaa aggttgtttg
781 gtaaaatatg caatatacgt tgtcttgaga aggttgatgc ttttgaagaa cgacataaaa
841 gttggggaat tgactgtctt tttgaaaagt tatactactt tacagaaaag taaatgagac
901 atagataaaa taaaatcaca ctgacatgtt tttgaggaat tgaaaattat gctaaagcct
961 gaaaatgtaa tggatgaatt tttaaaattg tttataaaatc atatgataga tctttactaa
1021 aaatggcttt ttagtaaagc catttaactt ttctaaaaaa gtttttagaag aaaaagatgt
1081 aactaaactt ttaaagtagc tcctttggag aggagattat gatgtgaaag attatgccta
1141 tgtgtcttgc agattgcaag atattttacc aatcagcatg tgttacctgt acaattaaaa
1201 aaatatttca aaatgcaatg catattaaat ataatacaca cagaaaaact ggcatttatt
1261 ttgttttatt tttttgagat ggagtttctg tcttgttgcc caacctggag tgcaatgggtg
1321 caatctcagc tcactgcaac ctctgcctcc caggttcagg tgattctcct gcctcagcct
1381 cctgagtagc tgggattaca ggtgtgcgcc accacgcca gctaattttt tgtattttta
1441 gtagagacag ggtttacca tgttggtcag gctgatctcg agctcctgac ctcaggtgat
1501 ctaccacact cggcctccca aagtgtctgg attacaggcg tgagccactg cacctggcct
1561 gacattcttt atgaaattta gaattgttga agaactataa catttcagta ggttcaagg

```

```

1621 tgggtcccaaa agttatataa aagattagtt tttactataa acccttgtct tttactcaga
1681 tcctagcatc ccttttcaca tggtttctcc atgtatataa cagaatcaag aaacaaattt
1741 taattaaaca atctgtaaca gaatcaagaa acaaatacat tttaattaaa caatctatat
1801 ggaacaaaca ttcccaaatt ctaagaataa atttttcttt aagttttctc tgagtttggc
1861 aattgttgtt ttttataaatt taatctgttt aaatcatcag gtcttataaa atataatgta
1921 cttagagctg gattcatggc tgtttattat gaaagggttag atttctcagt tcttctttaa
1981 ccacattttg ttatatcaga cagtcctcta taactctgta ctaccaaca actaaatggt
2041 ttagattgtt tagctcatgt taataggatg gttgtgtatt ataaaaaacg agttacgtgt
2101 gtgtgtgcac gcatgcacgc acatgtgctg gcttaaagggt tgtaaatgca aggtttgggg
2161 tcccccttaa cactggtgaa agctacggta ctctccccag agatatgtct tgtcagcctc
2221 tctagttccc cttggcctgc atgtacaaac ttctacccta gaagctctct gccatcgatg
2281 tattctaata gatttgtaag gctattaatt tgaagcaact ccttgctcac agtgattctt
2341 gcttctctga gacctgctcc cagtcgatac tgtgggcttc agaagccatg actcccaac
2401 tctgcctgtg tcaccggttg aatggacaac taaccogagc tggaccaaca caattctctc
2461 cagagacttt tgattttact tttatgtaga gacagggtct cactttgttg cccacgctga
2521 tgttgaaact gacgtgaggc ctcaagcagt cctcctgtct tggccacca aagtgtagg
2581 attacaggta tgagccattg cgctggccct ctcataggc ttttgactt gggaaataga
2641 aagcaacccc gtctctacta aaaatacaaa aaaattagcc aggcgtggtg gcacgtgcct
2701 gtaatcccag ctacttgga ggctgaggca ggagaatcac ttgaacctag gaggcgagg
2761 ttgcagtag ctgagatcat gccactgcac gcaagcctgg gcaacagagc aagactctgt
2821 ctcaaaaagaa agaaaaagaa aagaaaaaaa agaaaggcaa gttgactgct gaaaggggaa
2881 tctgtgtacg cctgggagct gtggggcagc cacattccag cacatggatc tgagaaacag
2941 aacgctgatc tgcagaaaga gatgagaacc aaagagaggc cacctgcgtc ctgggtccat
3001 tttcatcctc cctgaagccc agctgcccag ggtggggaga aacacctgt gtccatggga
3061 tagagtcctt tccgcttgca gttgtgcca aagaatctta aatacaaatg agatatcctt
3121 aggtagttga tcatttatgt aatatgtgtc ttcactgggg aatactgact tccataaatc
3181 tcaagatgga agatatacca catgtaaatt attttagagc aattaaattg ttttcaggat
3241 tttccaaaaa

```

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

```

1 ggcctcgagg gacaggacgt gaagatagtt gggtttgagg gcggccgcca ggcccaggcc
61 cggtggacct gccgccatgc aggaaggtaa ctctctgctg tcggccctgc agcctgaggc
121 cgcggtgtgc tccctggcgc tgccctctga cctgcagctg gaccgcccgg gcgcccaggg
181 gccggaggcc gagcggctgc gggcagcccg cgtccaggag caggtccgcg cccgcctctt
241 gcagctggga cagcagccgc ggcacaacgg ggccgctgag cccgagcctg aggcgagac
301 tgccagaggc acatccaggg ggcagtacca caccctgcag gctggettca gctctcgtc
361 tcagggcctg agtggggaca agacctcggg ctccggccc atcgccaagc cggcctacag
421 cccagcctcc tggctctccc gctccgccc ggatctgagc tgcagtcgga ggctgagttc
481 agcccacaac gggggcagcg cctttggggc cgctgggtac gggggtgccc agcccacccc
541 tcccatgccc accaggccc tgctcttcca tgagcgcggt ggggttgga gccgggccga
601 ctatgacaca ctctccctgc gctcgtctgc gctggggccc gggggcctgg acgaccgcta
661 cagcctggtg tctgagcagc tggagcccgc ggccacctcc acctacaggg cctttgcgta
721 cgagcgccag gccagctcca gctccagccg ggcagggggg ctggactggc ccgaggccac
781 tgaggtttcc ccgagccgga ccacccgtgc ccctgccgtg cggacctgc agcgattcca
841 gagcagccac ccgagccgcg gggtaggcgg ggcagtgcgg ggggccgtcc tggagccagt
901 ggctcgagcg ccactctgtc gcagcctcag cctcagcctg gctgactcgg gccacctgcc
961 ggacgtgcat ggggtcaaca gctacggtag ccaccgaacc ctgcagagac tcagcagcgg
1021 ttttgatgac attgacctgc cctcagcagt caagtacctc atggcttcag accccaacct
1081 gcaggtgctg ggagcggcct acatccagca caagtgtac agcgatgcag ccgccaagaa
1141 gcaggcccgc agccttcagg ccgtgcctag gctgggtgaa ctcttcaacc acgccaacca
1201 ggaagtgcag cgccatgcca caggtgccat gcgcaacctc atctacgaca acgctgacaa
1261 caagctggcc ctgggtgagg agaacgggat ctctgagctg ctgaggacac tgcgggagca
1321 ggatgatgag cttcgcaaaa atgtcacagg gatcctgtgg aacctttcat ccagcgacca
1381 cctgaaggac cgctggcca gagacacgct ggagcagctc acagacctgg tgttgagccc

```

```

1441 cctgtcgggg gctgggggtc ccccccctcat ccagcagaac gcctcggagg cggagatctt
1501 ctacaacgcc accggcttcc tcaggaacct cagctcagcc tctcaggcca ctgccagaa
1561 gatgcgggag tgccacgggc tgggtggacgc cctggtcacc tctatcaacc acgccctgga
1621 cgcgggcaaa tgcgaggaca agagcgtgga gaacgcgggtg tgcgtcctgc ggaacctgtc
1681 ctaccgcctc tacgacgaga tgccgccgtc cgcgctgcag cggtcggagg gtcgcgcccg
1741 cagggacctg gcggggggcg cgcggggaga ggtcgtgggc tgcttcacgc cgcagagccg
1801 gcggctgcgc gagctgcccc tcgccgcga tgccgtcacc ttcgcgagg tgtccaagga
1861 ccccaagggc ctcgagtggc tgtggagccc ccagatcgtg gggctgtaca accggctgct
1921 gcagcgtgc gagctcaacc ggcacacgac ggaggcggcc gccggggcg tgcaaacat
1981 cacggcaggc gaccgcaggt gggcgggggg gctgagccgc ctggccctgg agcaggagcg
2041 tattctgaac cccctgctag accgtgtcag gaccgccgac caccaccagc tgcgtcact
2101 gactggcctc atccgaaacc tgtctcgaa cgctaggaac aaggacgaga tgtccacgaa
2161 ggtggtagcg cacctgatcg agaagctgcc gggcagcgtg ggtgagaagt cgcgccagc
2221 cgaggtgctg gtcaacatca tagctgtgct caacaacctg gtggtggcca gccccatgc
2281 tgcccgagac ctgctgtatt ttgacggact ccgaaagctc atcttcatca agaagaagcg
2341 ggacagcccc gacagtgaga agtcctcccg ggcagcatcc agcctcctgg ccaacctgtg
2401 gcagtacaac aagctccacc gtgacttccg ggcgaagggc tatcggaagg aggacttctt
2461 gggcccatag gtgaagcctt ctggaggaga aggtgacgtg gccacgcgtc caagggacag
2521 actcagctcc aggtgcttgc gcagccagc ctggaggaga aggtcaatga cggaggggcc
2581 cctcgtcggg gccctgtgt gcattcttga gggctcctgg ccaccaggag gggcagggtc
2641 ttatagctgg ggacttggct tccgcagggc agggggtgg gcagggctca aggtgtctt
2701 ggtgtatggg gtggtgacct agtcacattg gcagaggtgg gggttggctg tggcctggca
2761 gtatcttggg atagccagca ctgggaataa agatggccat gaacagtcaa

```

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

```

1 agtgtttatc agaacttagc cagggccagc caagcaggca cagatgctct gctatgaaat
61 gccacgcagg cagagactga caagcggtag gaactgagct ttccccttgg actgctgctt
121 cctgctgtgt tcaggggagg ggtcacttt ctggcaactc tgctgctgct gctgctgctg
181 ctgctacttc agcttccctc cactcaagg taagcaggct aaggaggggc aggctgctag
241 ggaagcctt gtaccatgaa caggatccga aagtttttcc gaggaagtgg gcgagtcttg
301 gcatttatct ttgtagcttc tgcactctgg ctctcttttg acatggcagc tctccgctc
361 tcattcagtg agatcaacac tcgggtcatc aaggaaagaca ttgtgaggag ggagcgata
421 ggattcagag ttcagccaga ccaaggaaaa attttttaca gcagcataaa agagatgaaa
481 cctcccctaa ggggacatgg gaaaggggca tggggcaaag agaattgttag aaaaactgag
541 gagagtgtgc tcaaggttga ggtggacttg gaccaaacc agagggaag aaaaatgcag
601 aatgccctgg gaaggggcaa ggttgtgccc ttgtggcatc ctgcacatct gcagaccctc
661 cctgtgactc ctaacaagca gaagacagac gggagaggca ccaacctga agcctcctct
721 caccagggga caccaaagca aacgacagct cagggggctc caaagacctc attcatagca
781 gcaaaaggaa ctcaggtagt caaaatatca gtacacatgg gacgtgtcag tttaaaacag
841 gagccccgga agagtcatag tcccagcagt gacacatcaa aactagcagc tgaaagggac
901 ttgaatgtga ccatcagctc tagtactgat agaccaaagc agcgatcaca ggcagtagca
961 aacgagaggg cacaccctgc cagcacagca gtgccgaagt ctggggaagc catggcctta
1021 aacaaaacta agactcagag caaagaagtc aatgcaataa aacacaaagc caatacaggt
1081 cttccttttc ctaagttcac tgtcaattca aatcgcttaa ggaagcaatc tattaatgag
1141 acacctttgg gaagtttgtc aaaggatgat ggagctagag gggctcatgg gaagaaactc
1201 aatttctctg aaagccatct tgtgattata accaaagagg aagagcaaaa ggcagacccc
1261 aaagaggtct ctaattctaa aaccaaaaca atatttccca aagtattggg taaaagccaa
1321 agtaaacaca tttccaggaa tagaagttag atgtcttctt cttcacttgc tccacataga
1381 gtgccactgt cccaaactaa ccatgcttta actggagggc tagagccagc aaaaatcaac
1441 ataactgcca aagccccctc tacagaatac aaccagagtc atataaaagc ctttttacct

```

```

1501 gaagacagtg gaacgcacca ggtgttaaga attgatgtga cactttctcc aagggacccc
1561 aaagctccag ggcagtttgg gcgtcctgta gttgtccccc atggaaagga gaaggaggca
1621 gaaagaagat ggaaagaagg aaacttcaat gtctacctta gcgatttgat cccagtggtat
1681 agagccattg aagacaccag acctgctgga tgtgcagagc agctagtcca caataacctc
1741 ccaaccacca gtgtcatcat gtgctttgtg gatgaagtgt ggtccactct cctgagatct
1801 gttcacagtg tcatcaatcg ctctcctcca cactcatca aggagattct gctggtagat
1861 gacttcagca ccaaagacta tctaaaagat aatttggata aatacatgtc ccagtttcca
1921 aaagtctgga ttcttcgcct caaagagaga catggcttaa taagggccag gctggcagga
1981 gcacagaatg caacaggtga tgtgttgaca tttttagatt ctcatgtgga atgtaacgtt
2041 gggttggttg aacctcttct ggaaagagtt tatttaagta gaaagaaagt ggcctgtcca
2101 gtaatcgaag tcatcaatga taaggatatg agttacatga cagtggataa ctttcaaaga
2161 ggcattcttg tgtggcccat gaactttggt tggagaacaa ttctccaga tgtcattgca
2221 aaaaacagaa ttaaagaaac tgatacaata agtgccctg tcatggctgg tggattgttt
2281 tctattgaca aaagttactt ttttgaactt ggaacatacg accctggcct tgaattttg
2341 ggtggggaat atatggagct ctcatccaag gtgtggatgt gtgggtggtg aattgagatc
2401 attccctgct cccgagtggt ccataatattc agaaatgaca atccatattc cttcccaaaa
2461 gaccggatga agacagtgga gcggaacttg gtgcgggttg ccgaggtctg gctggatgag
2521 tataaggagc tgttctatgg ccacggagac cactcatcg accaagggtc agatgttggc
2581 aacctcacc cgcgaaggga gctgcgaag aaactgaagt gcaaaagtgt caaatggtag
2641 ttggagaatg tcttccctga ctttaagggt ccatttgtga gagctagtgg tgtgttattt
2701 aatgtggctt tgggtaaatg catttccatt gaaaacacta cagtcattct ggaagactgc
2761 gatgggagca aagagcttca acaatttaac tacacctggt taagacttat taaatgtgga
2821 gaatggtgta tagcccccct cctgataaaa ggagccgtaa ggctgcaccc ttgtgataac
2881 agaaacaaag ggctaaaatg gctgcataaa tcaacatcag tcttcatoc agaactggtg
2941 aatcacattg tttttgaaaa caatcagcaa ttattatgct tgggaagaaa tttttctcaa
3001 aagatcctga aagtagctgc ctgtgaccca gtgaagccat atcaaaagt gaaatttgaa
3061 aaatattatg aagcctgaag tgtaactgat gtttttatat agtaaacca ttaaatactg
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 gaaggggaagg aagaaaaggg gagccttctc ggccagggta
61 accggcacta agaggcctca ctccaagccc ccgaggagcc tgtggtgggg ctggagaccc
121 ggctcaggcc cctccaccac ccttaaagtc ctcagaaggt gggaactgaa ctggcacagg
181 atgggaaccg gctgtgcgct ggccacttga ttttgccagc tgccctgtaa ttcagctggt
241 gaggaactg aggcacagac tgaggtagaa tgattcgcca gtcactcagc aagtcagcag
301 accgggagga ctgaatccca gcctgagagc accgaagctt gtatccctgc aataccgagc
361 cccaagcctg cgagcccccg tgcccatctc tgagttaggc cgtcttgtaa ggttccctt
421 cctcctacaa gatggtgtgt gaggagcctt caatacgacc cggggtgtaa agtgtccaac
481 tctagtaggg gcctgatggc atccccgcgg agtcccagga gagagagaga agacccttc
541 ctggagtcca gggctcccgg gaagaaacac tggcatttgt ccttttgctt cggcttctgg
601 aggcagagac tctgagccca gggagagcct tctgcagccc catttccctc aaaatccaac
661 ctgcccagggt ggcgggtcat gagctgtgct caggaaagctg gaatctgacc ctggtggcgt
721 cgggccaggt ctccatggca gccgagcatt tattaccggg gcctccaccc agcttggcag
781 actttagact tgaggctgga ggaaaggga ctgaacgcgg ttctgggagc agcaagccca
841 cgggtagcag ccgaggcccc agaattggca agtttctttc ccaagaccaa attaatgagt
901 acaagggaatg cttctccctg tatgacaagc agcagagggg gaagataaaa gccaccgacc
961 tcatggtggc catgaggtgc ctgggggcca gcccgacgcc aggggaggtg cagcggcacc
1021 tgcagaccca cgggatagac ggaaatggag agctggattt ctccactttt ctgaccatta
1081 tgcacatgca aataaaacaa gaagacccaa agaaagaaat tcttctagcc atgttgatgg
1141 tggacaagga gaagaaagggt tacgtcatgg cgtccgacct gcggtcaaaa ctcacgagtc
1201 tgggggagaa gctcaccac aaggaagtgg atgatctctt cagggaagca gatatcgaac
1261 ccaatggcaa agtgaagtat gatgaattta tccacaagat cacccttctc ggacgggact
1321 attgaaggag gagaatggga gagcctcccc tgggcctgaa aacttggagc aattaatttt
1381 ttttaaaaag tgttcttttc acttgggaga gatggcaaac acagtggcaa gacaacatta

```



```

1441 cccaactata gaagagagggc taactagcaa caataataga tgatttcagc catggtatga
1501 gtagatcttt aataaaagat ttgtattgat tttattaact accgtgagtc cggccctttc
1561 aagcatggaa ggagcctgcg gtttgagtc tggcctgggt tccagtcctg gctctgctgc
1621 ttcccactgt gactttgggc aaatcatttc actcctcaaa gccccccac acaagctgga
1681 ttcccacttc ttacctcatg gagcctgttg aggaaggatt gagctgatga cttaggggca
1741 atctaccaag agacttattc tgtatttggg ggctagaacc atcttccata ttccaagat
1801 ttccaagat gaagccagtg ctagctgaga agcagcaatg aacagaaagc tgtaacactt
1861 atgacaacaa ttcttgagtc gccagaggcc catttacaac ttctcatttc catctcaaca
1921 gatatagtga catagctcag gctattcatt cataaacaca gagtgtagag tgaaaacact
1981 agagtgaana cacatgctac aatgaggcag catcagctga gagcaggaag agcgatctac
2041 tttacacccc acaccaaagg aaaccagatg tgagctgcta aattgactgg ccttgagag
2101 ctcaagaagg gggcttccaa tgctgtgaga attccgagct gttccctggg ctctgttaac
2161 aggcagagag gttccgggat ggtctgtcca agtggccac actggctcatt gccttaagcc
2221 acctccccag gacttacgga gagaaataag gggatgtaac cagcaatggc cagggtacaa
2281 cagccctgga aaacagtagt aggagcacta ggctttctgg gactccatcc agctggagtg
2341 gctttgagtg agttacacag ctagaagggt ccaggttggg gctgccagag attcagaggt
2401 gccatacact tgtcaaatct ggatcattcg tagtgccagc acagtcctaa aagggctgga
2461 gtaccacacc aacacaggta ggggtgcagg gcttcaagta caaagatttg catccatgta
2521 tgtatcaaaa gtgggttctc tgggtctggg ctttgtctag tagtaccaca gtggctaaag
2581 tagaagaaaa ccaaatcaaa tgggatgtgt cttttgggag gatgtacaag acacaaatct
2641 ttacttaggc accgggcaca gggaaaactg cagggaacaa gaggttgtagt gttagtgcac
2701 ctgtctcaac gatgctgtgt ggcttcagac ccaacaagg ccctgaggaa ggagactctc
2761 atttccccaa gcataactgc aaggagagga ggaattccta ggagccaaag agttttgtgg
2821 ggtgagggtg aataaatggc ccaaatgcca actaggtgaa gttgtgacca tctggctggg
2881 aagcccaggt ccacacagtg taggagcaga tgtttgtgg ggtctgaggt ttacgagat
2941 tggtgcctt aagaatacaa aaacagaaat gcagaatttc tggggctgct cctaggacca
3001 gaacaagtga agggctctgg tgcttaaaact tcattacctt catggtaat ccaccagagg
3061 gccggttaga tgctggcccc gccgagagaa ctgctgtcac tttcaggcaa agctcaaagg
3121 tcttagggcc acagttcttt tgagctccag tcatggacat taggaagtaa atcctgcaca
3181 gccaacctgg aataccaaag attagatggg agatagatac caatgattta gatggcacag
3241 gaagagcaag ttctggatat aataaatgag ggtactttcc gtcaaagctt ttctatgtct
3301 atattatca ctgaatagtc ccagtagtgt ttaaaagcaa gttttatgaa tctcatttgc
3361 ctaaccagaa tctgaaatat aacttgccaa aaacacacag ttgggtgtga atggctatta
3421 gaacctgggg ctctcttca cggactccct gctcattaag ggattcagtg gtccagagtc
3481 taagatccta ttaagtgttt gattcaaacc tctaccgag gaagggtgt tacttactc
3541 ctggctcctg tttcaagctc attcctgaaa ttccagctgg tttctctagc acctagtgtt
3601 gtttacaaga aggccacggg gctcttagca ttcaaactgc agatactaaa cagatgctgt
3661 gatttattaa agagttagcc atatttcaac aagaaaggga aatgatggct atattcatta
3721 cttactcaaa agcatgctgc aagaaaatta gttagtact tgtcatgctt tgaaactctt
3781 ggatgaaagg tgctttggaa gcacaaacca ttatcacttg tctcataggg attgtccctt
3841 tgaacatcca gcagtgttat ttacagaag acaaattaac tgaaggcttt tcttttatta
3901 catctaaaga gctctacata aacaggtaac attcaatagg taaacaattt ttttccaatg
3961 catgtaataa atattttcac ttggtacttt tatcaaaact gacattgtct actatacatt
4021 tttaaaagcc attttactgg tttggcatgc ggtatggaaa ttctaagaga gaaagtttta
4081 aggcattgaa tcacagattt aagttcatgg aatttatggg aactttatct gtttatgtac
4141 attttccctt ttgttaaaaa attaacagca gcacactctg ggaccaccag ctattttccc
4201 tctctttctg aaatctaagc tttgtattta attaaaaaac agaattcaac atctattgat
4261 aaaacaaaat tcttactaaa ataatttcaa atgtgcttta aaaagtcctg aagatcttga
4321 aagttttatg tgtttaaaat tgaaattgtc taaaaaatg ctctttccac attaathtag
4381 ttaggatata ttttactcc atttcagaca cttgactcaa aggaaaatct gccaaagaat
4441 ccgatttttc agagcttacg tgaatctttc ctcaagtaag atacagaatt gtgatcatgt
4501 ctaataaatt agtaaagcaa ttttaatgct caaaatagtc aaccaagtat ggcaggttc
4561 tgggtcagat 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 tgaagcctgg tcaactctcc ttoggacagt ttacagtgtc cttgagacat
61 ccccgatat cctgctagaa gaagtgatcc ttgtagatga ctacagtgat agagagcacc
121 tgaaggagcg cttggccaat gagctttcgg gactgcccac ggtgcgcctg atccgcgcca
181 acaagagaga gggcctgggtg cgagcccggc tgctgggggc gtctgcggcg aggggcatg
241 ttctgacctt cctggactgt cactgtgagt gccacgaagg gtggctggag ccgctgtctg
301 agagtgatcca tgaagaggag tcggcagtggt tgtgcccggt gattgatgtg atcgactgga
361 acaccttcga atacctgggg aactccgggg agccccagat cggcggtttc gactggaggc
421 tgggtttcac gtggcacaca gttcctgaga gggagaggat acggatgcaa tccccctcg
481 atgtcatcag gtctccaaca atggctgggt ggctgtttgc tgtgagtaag aaatattttg
541 aatatctggg gtcttatgat acaggaatgg aagtttgggg aggagaaaac ctccaatttt
601 ccttttaggat ctggcagtggt ggtgggggttc tgaaacaca ccatgtttcc catgtttggc
661 atgttttccc caagcaagct cctactctcc gcaacaaggc tctggccaac agtgttcgtg
721 cagctgaagt atggatggat gaatttaaa agctctacta ccatcgcaac ccccgctgcc
781 gcttggaacc ttttggggat gtgacagaga ggaagcagct ccgggacaag ctccagtgtg
841 aagacttcaa gtggttcttg gagactgtgt atccagaact gcatgtgcct gaggacaggc
901 ctggcttctt cgggatgctc cagaacaaag gactaacaga ctactgtttt gactataacc
961 ctcccgatga aaaccagatt gtgggacacc aggtcattct gtacctctgt catgggatgg
1021 gccagaatca gtttttcgag tacacgtccc agaaagaaat acgtataaac acccaccagc
1081 ctgagggtcg cattgctgtg gaagcaggaa tggataccct tatcatgcat ctctgcgaag
1141 aaactgcccc agagaatcag aagttcatct tgcaggagga tggatcttta tttcacgaac
1201 agtccaagaa atgtgtccag gctgcgagga aggagtcgag tgacagtttc gttccactct
1261 tacgagactg caccaactcg gatcatcaga aatggttctt caaagagcgc atgttatgaa
1321 gcctcgtgta tcaaggagcc catcgaagga gactgtggag ccaggactct gcccaacaaa
1381 gacttagcta agcagtgacc agaaccacc aaaaactagg ctgcattgct ttgaagaggc
1441 aatcattttg ccatttgtga aagttgtgtt ggatttagta aaaatgtgaa taagctttgt
1501 acttattttg agaacttttt aaatgttcca aaatacccta ttttcaaagg gtaatcgtaa
1561 gatgttaacc cttggtattt agaaaattaa aaccttataa tatttttcta tcaagatgta
1621 tattttacag tcgtgccttt tactctcatt agcaaaaaag ataaagattt tatttttgta
1681 tttacaagaa tttccaggta cgaagatata tgcattgggtg gaaatcaggt tcaagcaacg
1741 tactttgcat taactgataa tacctcagct gcgggggttaa agttttccca gtatagagag
1801 actgtcacta ggaacattgt attgatttat tcaggtcatt gagatcttct agatgtattt
1861 taaaaagaat gctttttggt tatgtgttgc taccacagtt aacactccat aatgttcatg
1921 tcagccaaag aggactaacc aaagctgaaa tctcagagaa caatttgctt tactaagctg
1981 agtcaacttg agagcgaact tctaacaatg ccgcaactgt gtgtggctgg ttctaccact
2041 atgactttta aacatgttta tatcattttt aatttttatg atacggtagt gtcagggaga
2101 aatgtaatgt tctatatgaa attccttttt caagtttgtt cattaataac agttattaat
2161 ttaaatcagc gttagagttt gtgctgctgc aactgctgtg aaaatttctc tgagtaattc
2221 tgattttgta atgatcccag accaaccctg agattttgtc aacctgatta agtcaatatg
2281 aatgattaaa aagatgtgag

```

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

```

1 aaggtctctc agccgagcgc cgagcgggtcg atcgccgtag ctcccgcagc ctgcgatctc
61 cagtctgtgg ctccctaccag ccattgttagg ccaataatcc gttatggagc atgcctttac
121 cccgttgag cccctgcttt ccactgggaa tttgaagtac tgccttgtaa ttcttaataca
181 gcctttggac aactattttt gtcactcttt gaacaaagct cttttaagag cctgtgccga
241 tggaggtgcc aaccgcttat atgatatac cgaaggagag agagaaagct ttttgccgta
301 attcatcaat ggagactttg attctattag gcctgaagtc agagaatact atgtactata
361 gggatgtgag ctcatctcaa ctctgatca agaccacact gactttacta agtgccttaa

```

```

421 aatgctccaa aagaagatag aagaaaaaga cttaaagggtt gatgtgatcg tgacactggg
481 aggccttgct gggcgttttg accagattat ggcatctgtg aataccttgt tccaagcgac
541 tcacatcact ccttttccaa ttataataat ccaagaggaa tcgctgatct acctgctcca
601 accaggaaaag cacagggttg atgtagacac tggaaatggag ggtgattggt gtggccttat
661 tcctgttgga cagccttgta tgcaggttac aaccacaggc ctcaagtggg acctcacaaa
721 tgatgtgctt gcttttgaa cattggtcag tacttccaat acctacgacg ggtctggtgt
781 tgtgactgtg gaaactgacc accactcct ctggaccatg gccatcaaaa gctaacctgt
841 tgactggcat ccataagtgt gcctctgcct tatctcattt ctcaacagtt cattgctcaa
901 caagaacgat tcacctgggt ttgcaagaat ctaaacctct ctagggggag cccactgggt
961 ttaaagatgt tagtgtttag ataatacagg taacattata aatgacagat ctcaatttta
1021 tagtagtggt aaagatacat gctaagaaag caaataagct ctattatatt cggttggaac
1081 ctaatgggaa tcattccact atacaattca gtactgatta ttcttcttac attattaatc
1141 attccattta tcctagaaaa ttgtttttaa tttgaatcag agaaaactgt tgaggttcct
1201 cttggagtct agaacatcct taaatgtcta acaacaaggg ctacctotga gtacctttta
1261 gtattagttt tctgtatatg atatatatta tcttatactg aaaaaaatt cctttcagat
1321 tgggggtgta gaagtgcacc aggtcactct gacctatta ctgtctttgg tattgtctta
1381 aataaatcaa gaatcattga cctaattggt aaatttaaaa ataggtagtt agcaataggt
1441 ggaagagaa atgatgtgaa agataaatga tgattcgtgg agcctactc acacattaac
1501 ccccaaattc aaaagtaaga atgcaaaagt ctagggggg taacagtctg catcatcatc
1561 acaacctaaa tggagaaagc tgtgcagagg aaacttaagc ataaaaattg aattcgtttc
1621 tgacatacct tagactgaaa aactgttggt tcatccagaa gtgtattcat attaccagaa
1681 aatgagtttg tctatgggga tacatgaact tcatatacta aggagcctaa ctccaaagcc
1741 tgcgttctca tcccagttct atattcacct aagtttccgg acccttttcc ttagctgtaa
1801 aatggaagcg gttggactga tgggtgtctg ggttctttcc cactctgaaa ttctaaatat
1861 tgacacttag cagtcatagg gctgataata cacacagtta ctgacttagc taaacaacc
1921 tgggtgcatcg aaatgtattc acctttcttt tgtaaagaga ccatcttcta tcttctttcc
1981 acctttctct gttttatgaa accaactggt gacatacaaa ccatgattga aggagaacct
2041 gtccaacatg ttttatgtac acaaatccct atgttgctat aagaaaagtg aaagtaactg
2101 ttttcttctt ggtgctatga cagtgtgaga ctcagggtgt ctgtagagaa tgaaaggagc
2161 agtggcccg cgtgattgtg catttaagga gcagtggccc atgtgactgt ggcattttcg
2221 gcacttttca ttactttctg cttgaccgga agttgaggct tagctatgtt tccatcttca
2281 gtttctgaag actagttata tattccttac tagaaatata ttcataatat ataaaagaaa
2341 tatactctgt attttaaaat tttgctacca aagaatgcat gttctgtgtg ccctgaaaat
2401 gttaccagtg ttaataaatg gatacttatc aaaaaagaaa

```

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

```

1 acacatctgc tctgctctc tctcctccag cgacctagc catgagaacc ctcaccatcc
61 tcaactgctg tctcctcgtg gccctccagg ccaaggctga gccactccaa gctgaggatg
121 atccactgca ggcaaaagct tatgaggctg atgccagga gcagcgtggg gcaaatgacc
181 aggactttgc cgtctccttt gcagaggatg caagctcaag tcttagagct ttgggctcaa
241 caagggtttt cacttgccat tgcagaaggt cctgttattc aacagaatat tctatggga
301 cctgactgt catgggtatt aaccacagat tctgctgcct ctgaggatg agaacagaga
361 gaaatatatt cataatttac tttatgacct agaaggaaac tgtcgtgtgt ccatacatt
421 gccatcaact ttgtttctc atctcaata aagtcctttc agcaaaaaaa aaaaa

```

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

```

1 gcgctaggta gagcgccggg acctgtgaca gggctggtag cagcgagag gaaaggcggc

```

61 ttttagccag gtatttcagt gtctgtagac aagatggaat catctccatt taatagacgg
 121 caatggacct cactatcatt gagggtaaca gccaaagaac tttctcttgt caacaagaac
 181 aagtcacatg ctattgtgga aatattctcc aagtaccaga aagcagctga agaaacaaac
 241 atggagaaga agagaagtaa caccgaaaat ctctcccagc acttttagaaa ggggaccctg
 301 actgtgttaa agaagaagtg ggagaaccca gggctgggag cagagtctca cacagactct
 361 ctacggaaca gcagcactga gattaggcac agagcagacc atcctcctgc tgaagtgaaca
 421 agccacgctg cttctggagc caaagctgac caagaagaac aaatccacc cagatctaga
 481 ctacggtcac ctctgaagc cctcgttcag ggtcgatata cccacatcaa ggacggtgag
 541 gatcttaaaag accactcaac agaaagtaaa aaaatggaaa attgtctagg agaatccagg
 601 catgaagtag aaaaatcaga aatcagtga aacacagatg cttcgggcaa aatagagaaa
 661 tataatgttc cgctgaacag gcttaagatg atgtttgaga aaggtgaacc aactcaaact
 721 aagattctcc gggcccaaag ccgaagtga agtggaagga agatctctga aaacagctat
 781 tctctagatg acctggaaat aggccagggt cagttgtcat cttctacatt tgactcggag
 841 aaaaatgaga gtacacgaaa tctggaactt ccacgcctct cagaaacct tataaaggat
 901 cgaatggcca agtaccaggc agctgtgtcc aaacaaagca gctcaaccaa ctatacaaat
 961 gagctgaaag ccagtgggtg cgaaatcaaa attcataaaa tggagcaaaa ggagaatgtg
 1021 cccccagggtc ctgaggtctg catcacccat caggaagggg aaaagatttc tgcaaatgag
 1081 aatagcctgg cagtcctgtc caccctgcc gaagatgact cccgtgactc ccagggttaag
 1141 agtgagggttc aacagcctgt ccatcccaag ccactaagtc cagattccag agcctccagt
 1201 cttctgtgaa gtctctcctc caaagcaatg aagaagtctc aggcacctgc aagagagacc
 1261 tgcgtggaat gtcagaagac agtctatcca atggagcgtc tcttggtcca ccagcagggtg
 1321 tttcacatca gctgcttccg ttgctcctat tgcaacaaca aactcagtct aggaacatat
 1381 gcatctttac atggaagaat ctattgtaag cctcacttca atcaactctt taaatctaag
 1441 ggcaactatg atgaaggctt tgggcacaga ccacacaagg atctatgggc aagcaaaaat
 1501 gaaaacgaag agattttgga gagaccagcc cagcttgcaa atgcaaggga gaccctcac
 1561 agcccagggtg tagaagatgc cctattgtct aaggtgggtg tcttggtgc aagtatggaa
 1621 gccaaggcct cctctcagca ggagaaggaa gacaagccag ctgaaaccaa gaagctgagg
 1681 atcgctggc cccccccac ggaacttgga agttcaggaa gtgccttgga ggaaggatc
 1741 aaaatgtcaa agcccaaatg gcctcctgaa gacgaaatca gcaagccga agttcctgag
 1801 gatgtcgatc tagatctgaa gaagctaaga cgatctctt cactgaagga aagaagccgc
 1861 ccattcactg tagcagcttc atttcaaagc acctctgtca agagcccaa aactgtgtcc
 1921 ccacctatca ggaaaggctg gagcatgtca gagcagagt aagagtctgt ggggtggaaga
 1981 gttgcagaaa ggaaacaagt ggaatatgca aaggcttcta agaagaatgg gaatgtggga
 2041 aaaacaacct gcaaaaacaa agaattctaa ggagagacag ggaagagaa taaggaaggt
 2101 catagtttgg agatggagaa tgagaatctt gtagaaaatg gtgcagactc cgatgaagat
 2161 gataacagct tcctcaaaca acaatctcca caagaaccca agtctctgaa ttggctgagt
 2221 tttgtagaca acacotttgc tgaagaattc actactcaga atcagaaatc ccaggatgtg
 2281 gaactctggg agggagaaat ggtcaaagag ctctctgtgg aagaacagat aaagagaaat
 2341 cggatattat atgaggatga ggatgaagag tgacaaattg caatgatgct gggccttaaa
 2401 ttcattgttag tgtagcgag ccactgcctt ttgtcaaaat gtgatgcaca taagcaggtg
 2461 tccagcatag aaatgtaatt tacttggaag taactttgga aaagaattcc ttcttaaat
 2521 caaaaacaaa acaaaaaaac acaaaaaaca cattctaat actagagata actttactta
 2581 aattcttcat ttttagcagt atgatatgcg taagtgtgtt aaggcttgta actggggaaa
 2641 tattccacct gataatagcc cagattctac tgtattccca aaaggcaata ttaaggtaga
 2701 tagatgatta gtagtatatt gttacacact attttggaat tagagaacat acagaaggaa
 2761 tttagggtgt taaacattac gactgaatgc acttttagtat aaagggcaca gtttgtatat
 2821 ttttaaatga ataccaattt aatttttttag tatttacctg ttaagagatt atttagtctt
 2881 taaatttttt aggttaattt tcttgctgtg atatatatga ggaatttact actttatgtc
 2941 ctgctctcta aactacatcc tgaactcgac gtcctgaggt ataatacaac agagcacttt
 3001 ttgaggcaat tgaaaaacca acctacactc ttcggtgctt agagagatct gctgtctccc
 3061 aaataagctt ttgtatctgc cagtgaattt actgtactcc aaatgattgc tttcttttct
 3121 ggtgatattc gtgtctctca taattactga aagctgcaat attttagtaa taccttcggg
 3181 atcactgtcc cccatcttcc gtgttagagc aaagtgaaga gtttaaggga ggaagaagaa
 3241 agaactgtct tacaccactt gagctcagac ctctaaacc tgtatttccc ttatgatgtc
 3301 ccccttttga gacactaatt tttaaatact tactagctct gaaatatatt gatttttctc
 3361 acagtattct caggggtgaaa ttaaaccaac tataggcctt tttcttggtg tgattttcta
 3421 gtcttaaggt ttggggacat tataaacttg agtacatttg ttgtacacag ttgatatccc
 3481 aaattgtatg gatgggaggg agaggtgtct taagctgtag gcttttcttt gtactgcatt
 3541 tataagagatt tagctttaat attttttaga gatgtaaaac attctgcttt cttagtctta
 3601 cctagtctga aacattttta ttcaataaag 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  gacagtcgcg gatcctgtga cacctccggg cagcccggca cttgttgctc ccacgacctg
61 ttgtcattcc ctttaaccgg ctttcccccgt ggccccccgc ctcctcccg cttcgctcct
121 tttcatgtga gcatctggga cactgatctc tcagaccccg ctgctcgggc tggagaatag
181 atggttttgt gaaaaattaa acaccgcctt gaagaggagc cccgctgggc agcggcagga
241 gcgcagagtg ctggcccagg tgcctgcagag gtggcgccct cccggcccg gacgttagcc
301 cggggcgcca acggcatgac agactcggcg acagctaacg gggacgacag ggaccccgag
361 atcgagctct ttgtgaaggc tggaatcgat ggagaaagca tcggcaactg tcctttctct
421 cagcgctctt tcatgatcct ctggctgaaa ggagtcgtgt tcaatgtcac cactgtggat
481 ctgaaaagaa agccagctga cctgcacaac ctagcccccg gcacgcaccc gcccttcctg
541 accttcaacg gggacgtgaa gacagacgtc aataagatcg aggagttcct ggaggagacc
601 ttgacccctg aaaagtacc caaactggct gcaaaacacc gggaatccaa cacagcgggc
661 atcgacatct tttccaagtt ttctgcctac atcaaaaata ccaagcagca gaacaatgct
721 gctcttgaag gaggcctaac caaggctcta aagaaattgg atgactacct gaacacccct
781 ctaccagagg agattgacgc caacacttgt ggggaagaca aggggtcccg gcgcaagtcc
841 ctggatgggg atgagctgac cctggctgac tgcaatctgt tgcccaagct ccatgtgggt
901 aagattgtgg ccaagaaata ccgcaactat gatatcccg ctgagatgac aggcctgtgg
961 cggtaacctc agaacgccta tgcccgtgat gagttcacca acacctgtgc agctgacagt
1021 gagatcgagt tggcctacgc tgatgtcgcc aaacgcctca gccgatcctg agcacagcca
1081 ttttgcccca tccccgtgc agaaggactc aaccactccc ctaagactcc agcttcatag
1141 actcctctgt atcactgctt tgaggcgcac tttttataat caagcctcat cttgctggta
1201 tcatgggaac tccagcctgc tatctttcat gaaggtcagc accatccctg gectcctcac
1261 ataggaaatc agcagaaatg atagacacag tccaccttcc ggccggccag cctgatctgg
1321 gctcagcatg tttgggttca gtcagtgttg gagagccac atatgggatt gccactagct
1381 tcttctgcca atatcaaaat accttctcag atgctttaga aacatgcaac accaactcct
1441 tttctaccct cctctccgtc catacctaca aggccaaagg caaacgccat cttcatcctt
1501 cttagaaaga gatctattac ccattaggg gagacagaga gagtgaatgg aggagtaccg
1561 agctggctat ggacttgggt gtctggcaca cacagcttca gtctcactac ttctgacact
1621 ctggttattg ggcactaagg gccagactgg aaagtcaact gagacacatt ctgattttgt
1681 tgcagtgcca ggaatgctgc gctgctgctg ctgcgcacct ggcccatgct gtccctggct
1741 tccatgccgt ccaggccctg ccagaaaagg aaattggcat gcaattctaa actgcagtga
1801 ctgggatggg aggggagggg agcagtgttg atgccaaaat acccacgggg tctaccagcc
1861 atggggtttg cttgcttagg agtagttgtt tcagaggtga ttacaggcct ggggttgact
1921 gtgcttacca atgagtgttt tttgagctat gagaaagtgg atgggagtgg gaggaggaga
1981 gatgggtgaa gacaaaagag ttctttatga gcctcgatgt tccctggtaa acttttaaaa
2041 aggccttctc tcatgatcta agtcttggac tgggtggcatc atgtaactgc taaccttaca
2101 gtaaaaaccc aagaatgggt caaaaatgtc ttcccagttt ctccaagctg cttctggaat
2161 gcaggtctgt cggctgggtg ctctccagca gctgctcctg cctgattcaa ctgtagcctg
2221 taatgggtaa aagccacatt taggaggtgg tctgatcata gaacacctta ggaagaaagt
2281 ccatgagact ttctgactag gaaacctagt ggtttgaact tgaagaaaaa tgtagaccca
2341 tctgggttaa ttttcttaca atctgactca actgccaggt gaaaaaaaaa aggaaaaatt
2401 ttttaagctaa tatttctact ttttgtcatt ctcttaagt ttcatctcct aaaaagctta
2461 cccagcctga gcttggggac ctgtgcagag gaaactaaga aaaatgcact catcaactcc
2521 ttctcccagt gaacgcccg tgagaaaatc catttgccac aggccttac cttcaacaat
2581 ccccttctta tagtgttcgc tggtaaaggg tgaggctccc aagtgtgga aagccctgg
2641 acttggctca tttctcagca agggcaggat agcacgggtc ctttccatag aaatatcaac
2701 aaattctaac ccaagcaatc cctggacctc cctgcctcca gggatctctg aagaaaaaaa
2761 gtaaccatt gatcaaatca gaggagagga agcaggaggt ctctagagc ccattgagga

```

2821 agaggaactt tctcagtagg acactttata agcctgagaa agctttgaaa aggcggaatg
 2881 agttgattca tttccacctc aaaaggaacc tttccaggtc cccctgaaa ttgtgcctg
 2941 gagatgttta acaaggagaa ctggtgagga aagagtcctt ttttactgta gggaaaagcc
 3001 ccaaactggc ctctggggg atgagggctg aaatgatccc gaaggccttt taattagtgt
 3061 gaaatcctgc tgtactcaga aatccttccc cgaatttaca gcacaggcag gatgacctaa
 3121 gaggcagttt acttccctga gacccacagt tgggtgttgc tggaacaca tctgtgaatc
 3181 atagccaatt gccacagaga aaacagaacc aagcctccgg tgaggccact ccacccaga
 3241 gaagtctgca gaattccaag gactcggatt ggatgttcag aattcagcaa ctggaaagtc
 3301 cttaaaaaaca aacaggccaa accaaatcaa tattgctgtt tctagatgtc ccttctgtgg
 3361 ttgagctagt ttacagaga taaatatatt aagacaagga ggtgggggtg ttatatgatc
 3421 aatgatagcc atttgaaaga gagggaggag tacagaagga aggcacttct gggactttaa
 3481 ttcagaaatt tctttatatt tcagcactgg attatcatat aatgcaagtg actatggact
 3541 aagagtttag tatggtgtct tatgactaga tttattatgg tatattaaag taacaataat
 3601 attaatatta ccttcccttt tttttttgtt tcaaaagaga tctttctcca gatgcttcag
 3661 cctgtctggc cttcttatca tatgtgcagc acatcatgtc tcagcaacag tgtggtgagg
 3721 tccttaggtg tcccaagaac aactcaggga gcacgggagg gtctgcagtt gggacccac
 3781 aactatacag ctatagggtg ggaggcttcc ttttcattgg tcctgaatga atacaaatcg
 3841 ctcagaaagc attttgggtg cacagaaagg ggatgtattt gtgttgagat cttattttat
 3901 ttgttattta tttatcttct ttgacttgca cagcactatt ggggggtggg gaagcagggt
 3961 agtgggagac gaaggcagaa gcaagagtc aactcagaat gactgagttg aattcactgt
 4021 ctagtccagc atgctgtctt ctgagtttgg cccagagaga aggtattgag taagatttta
 4081 ataactgtaa aaagtaagct ggataagtaa aatcatgatg gatccaaagc acagtttctt
 4141 catctcctga taaagaaagt caaatgcttg ataaattcag agtcacagat gtgagcatag
 4201 ctatattctt ttaaaccaga ggtagagtga cctagcacta agcaaattgag ctgaaatgtc
 4261 ggaaacagag tccatcagct tatttggcca cagcatccca aactagtttt atcttgggaa
 4321 atggccctgt cctcagcatt cccttcttgt gctggtgggg ccagtgaagt ctgacttta
 4381 tcagaaaaag gccacaccaa gtgcagttt tcccaggctg actttccagg cccttatcaa
 4441 atgaaacaac agaagctctt cacagttctg tgccccatgg cactccaca gacagacaat
 4501 accaagcatc ttagaactgt cataagatag gtcatgcctg aaatagatct tgaccatatg
 4561 agagtcccag aaatcagcaa ggccctggaca aatagaacta agagagaggc agaggcagga
 4621 agctgcgggt ctatcttcta aagagtttag catcactgtg agagtgtgtg tctaaaatta
 4681 aattaaacta gaagcagcag gtgagtattt ggtaagtact tctgtgactc gcctcaattc
 4741 ccactggcca ggggccatct caactgcagc gtgaatcaag atgctggtgt catcctcctt
 4801 ggaaaaagga aatgttaact catggttaaa actaagtaca atgattccca agggatcact
 4861 ttcttatttt tttaaatgac attaaaggaga atcttaagaa agcatcagag aaagacatgt
 4921 gcatgtgaag caccctgatt ctgatgttag gaaaacttaa gcgaacagga cctgctgcac
 4981 acagcccatc tgtcttctat ccatttctct ttatcattca aatcaagcaa catgtgccct
 5041 cctcatcaac acacattctt cccctttgtc agtatgcac tcccagctta gtgtcaggat
 5101 actttcgatt cataattatg tatgatccaa agtgtgcata atttcattta acgttaaaga
 5161 aatagatcca attcctttct tgcaaccaa aataaataaa atacgttgcc tcaatataag
 5221 gtttgggcta ttctgtgttt ctatagaagc aatctgtttt tggtaaaatg tacttttaag
 5281 gatccagtca tctgaagtat tttatgtaga gtttagagatt tcacaatatt gactatacat
 5341 atatttaaaa tataaattat ccagctgatg tttgaatttg tcttactttc ctggccacct
 5401 cggtgtccta ttttataagc tggggagttt actagcttaa caaaagatgc ttagcttttg
 5461 taaaagaaca agtgtttcat tttacaaga cactccaaat gatagttact tgattttctc
 5521 gagaccttta actatggtga tgaataacag gacttgcttt caagccttaa taaatgtaaa
 5581 atgcctttta atgaagatac agctgagttg tttcctcatg aatctgaacc aattaccaat
 5641 ttgtgttcca gtcttgattg gtattgactg attcaaataa agttgggtta ttttcaata
 5701 tta

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

1 gcttttgtgg cggcgcccgc gctcgcaggc cactctctgc tgtcgcctgt cccgcgcgct
 61 cctccgaccc gctcgcctcc gctcgcctcg gcccgcgccc gcccgtcaac atgatccgct
 121 gcggcctggc ctgcgagcgc tgccgctgga tctgcccct gctcctaact agcgcctatc

```

181 ccttcgacat catcgcgctg gccggccgcg gctggttgca gtctagcgac cagggccaga
241 cgctcctcgct gtggtggaag tgctcccaag agggcgggcg cagcggggtcc tacgaggagg
301 gctgtcagag cctcatggag tacgctggg gtagagcagc ggctgccatg ctctctgtg
361 gcttcatcat cctggtgatc tgtttcatcc tctccttctt cgcctctgtt ggacccaga
421 tgcttgctctt cctgagagtg attggaggtc tcttgccctt ggctgctgtg ttccagatca
481 tttccactga aatttaccct gtgaagtaca cccagacctt cacccttcat gccaacctg
541 ctgtcactta catctataac tgggcctacg gctttgggtg ggcagccacg attatcctga
601 ttggctgtgc cttcttcttc tgctgacctc ccaactacga agatgacctt ctgggcaatg
661 ccaagcccag gtacttctac acatctgcct aacttgggaa tgaatgtggg agaaaatcgc
721 tgctgctgag atggactcca gaagaagaaa ctgtttctcc aggcgacttt gaacccattt
781 tttggcagtg ttcattattat taaactagtc aaaaatgcta aaataatttg ggagaaaata
841 ttttttaagt agtggtatag tttcatgttt atcttttatt atgttttgtg aagttgtgtc
901 ttttcactaa ttacctatac tatgccaata tttctatctt atccataaca tttatactac
961 atttgtaaga gaatatgcac gtgaaactta acactttata aggtaaaaat gaggtttcca
1021 agatttaata atctgatcaa gttcttggtt tttccaaata gaatggactc ggtctgttaa
1081 gggctaagga gaagaggaag ataagggttaa aagttgttaa tgaccaaaca ttctaaaaga
1141 aatgcaaaaa aaaagtttat tttcaagcct tcgaactatt taaggaaagc aaaatcattt
1201 cctaaatgca tatcatttgt gagaattttc cattaatatt ctgaatcatt cattttagct
1261 aaggcttcat gttgactcga tatgtcatct aggaaagtac tatttcatgg tccaaacctg
1321 ttgccatagt tggtaaggct ttcctttaag tgtgaaatat ttagatgaaa ttttctcttt
1381 taaagttctt tatagggtta ggggtgtggg aaatgctata ttaataaatc tgtagtgttt
1441 tgtgtttata tgttcagaac cagagtagac tggattgaaa gatggactgg gtctaattta
1501 tcatgactga tagatctgtt aagttgtgta gtaaagcatt agggagggtc ttcttgtcac
1561 aaaagtgcc ctaaaacagc ctcaggagaa taaatgactt gcttttctaa atctcaggtt
1621 tatctgggct ctatcatata gacaggcttc tgatagtttg caactgtaag cagaaacctt
1681 catatagttt aaatcctggt ctttcttggt aaacagattt taaatgtctg atataaaaca
1741 tgccacagga gaattcgggg atttgagttt ctctgaatag catatatatg atgcacgga
1801 taggtcatta tgatttttta ccatttcgac ttacataatg aaaaccaatt cattttaaat
1861 atcagattat tattttgtaa gttgtggaag aagctaattg tagttttcat tatgaagttt
1921 tcccaataaa ccaggtattc t

```

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

```

1 aggaagagcc gcgggcccgg cggctgaggg caccocggcg gcggctggag agcgaggagg
61 agcggggtggc cccgcgctgc gccgcacctc gcctcacctg gcgcaggtgg acacctgcgc
121 aggtgtgtgc cctccggccc ctgaagcatg gccagcagcg gcatggctga cagcgccaac
181 cacctgccct tctttttcgg caacatcacc cgggaggagg cagaagatta cctggtccag
241 gggggcatga gtgatgggct ttatttgctg cgcagagacc gcaactacct ggggtggcttc
301 gccctgtccg tggcccacgg gaggaaggca caccactaca ccatcgagcg ggagctgaat
361 ggcacctacg ccacgcggcg tggcaggacc catgccagcc ccgcgacct ctgccactac
421 cactcccagg agtctgatgg cctggcttag ctcctcaaga agcccttcaa ccggccccaa
481 ggggtgcagc ccaagactgg gccctttgag gatttgaagg aaaacctcat cagggaatat
541 gtgaagcaga catggaacct gcagggtcag gctctggagc aggccatcat cagtcagaag
601 cctcagctgg agaagctgat cgctaccaca gcccatgaaa aaatgccttg gttccatgga
661 aaaatctctc gggaagaatc tgagcaaat gtctgatag gatcaaagac aaatggaaag
721 ttcctgatcc gagccagaga caacaacggc tctacgccc tgtgctgct gcacgaaggg
781 aaggtgctgc actatcgcat cgacaaagac aagacaggga agctctccat ccccgaggga
841 aagaagttcg acacgctctg gcagcttatt gagcattatt cttataaagc agatggtttg
901 ttaagagttc ttactgtccc atgtcaaaaa atcggcacac agggaaatgt taattttgga
961 ggccgtccac aacttccagg ttcccatcct gcgacttggt cagcgggtgg aataatctca
1021 agaatacaat catactcctt cccaaagcct ggccacagaa agtctctccc tgcccaaggg
1081 aaccggcaag agagtactgt gtcattcaat ccgtatgagc cagaacttgc accctgggct
1141 gcagacaaag gcccccagag agaagcccta cccatggaca cagaggtgta cgagagcccc
1201 tacgcggacc ctgaggagat caggcccaag gaggtttacc tggaccgaaa gctgctgacg
1261 ctggaagaca aagaactggg ctctggtaat tttggaactg tgaaaaaggg ctactaccaa

```

```

1321 atgaaaaaag ttgtgaaaac cgtggctgtg aaaatactga aaaacgaggg caatgacccc
1381 gctcttaaag atgagttatt agcagaagca aatgtcatgc agcagctgga caaccggtac
1441 atcgtgcgca tgatcgggat atgcgaggcc gagtcctgga tgctagttat ggagatggca
1501 gaacttggtc ccctcaataa gtatttgtag cagaacagac atgtcaagga taagaacatc
1561 atagaactgg ttcatacagg ttccatgggc atgaagtact tggaggagag caattttgtg
1621 cacagagatc tggctgcaag aaatgtgttg ctagttaccc aacattatgc caagatcagt
1681 gatttcggac tctccaaagc actgctgtgt gatgaaaact actacaaggg ccagacccat
1741 ggaaagtggc ctgtcaagtg gtacgtccg gaatgcatca actactacaa gttctccagc
1801 aaaagcgatg tctggagctt tggagtgttg atgtgggaag cattctccta tgggcagaag
1861 ccatatcgag ggatgaaagg aagtgaagtc accgctatgt tagagaaagg agagcggatg
1921 ggggtgccctg cagggtgtcc aagagagatg tacgatctca tgaatctgtg ctggacatac
1981 gatgtggaag acaggcccgg attcgcagca gtggaactgc ggctgcgcaa ttactactat
2041 gacgtggtga actaaccgct ccgcacctg tcggtggctg cctttgatca caggagcaat
2101 cacaggaaaa tgtatccaga ggaattgatt gtcagccacc tccctctgcc agtcgggaga
2161 gccaggcttg gatggaacat gccacaact tgtcacccaa agcctgtccc aggactcacc
2221 ctccacaaaag caaaggcagt cccgggagaa aagacggatg gcaggatcca aggggctagc
2281 tggatttgtt tgttttcttg tctgtgtgat ttctatacag gttattttta cgtatctgtt
2341 ccaaaccctt ttcattgtct tccacttctc tgggtcccgg ggtgcatttg ttactcatcg
2401 ggcccaggga cattgcagag tgacctagag cactctcacc ccaagcggcc ttttccaaat
2461 gcccaaggat gccttagcat gtgactcctg aagggaaggc aaaggcagag gaatttggct
2521 gcttctacgg ccatgagact gatccctggc cactgaaaag ctttcttgac aataaaaatg
2581 ttttgaggct ttaaaaagaa aatcaagttt gaccagtgcg gtttctaagc atgtagccag
2641 ttaaggaaaag 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 ggtggcctct gtggcgtcc aggttagcgg cggcccgag cggcgggga gaaagactct
61 ctacactggt cttgcggctg tggccaccgc cggccagggg tgtggagggc gtgctgccgg
121 agacgtccgc cgggctctgc agttccgcgc ggggtcgggc agctatggag ccgcgccca
181 cggcgccctc ctccggcgcc ccgggactgg ccggggtcgg ggagacgcgc tcagccgctg
241 cgctggccgc agccagggtg gaactgcccg gcacggctgt gccctcggtg ccggaggatg
301 ctgcgcccgc gagccgggac ggcgggggg tccgcgatga gggccccgcg gcggccgggg
361 acgggctggg cagacccttg gggcccaccc cgagccagag ccgtttccag gtggacctgg
421 tttccgagaa cgcggggcgg gccgctgctg cggcggcggc ggcggcggcg gcagcgcgcg
481 cggctggtgc tggggcgggg gccaaagcaga ccccgcgga cggggaagcc agcggcgaga
541 gcgagccggc taaaggcagc gaggaagcca agggcgctt ccgctgaac ttcgtggacc
601 cagctgcctc ctgctcggct gaagacagcc tgtcagatgc tgccggggtc ggagtcgacg
661 ggcccaacgt gagcttccag aacggcgggg acacggtgct gagcgagggc agcagcctgc
721 actccggcgg cggcggcggc agtgggcacc accagcacta ctattatgat acccacacca
781 acacctaacta cctgcgcacc ttcggccaca acacatgga cgtgtgccc aggatcgatc
841 actaccggca cacagccgcg cagctgggcg agaagctgct ccggcctagc ctggcggagc
901 tccacgacga gctggaagaa gaaccttttg aggatggctt tgcaaatggg gaagaaagta
961 ctccaaccag agatgctgtg gtcacgtata ctgcagaaag taaaggagtc gtgaagtttg
1021 gctggatcaa ggggtgatta gtacgttgta tgttaaacad ttggggtgtg atgcttttca
1081 ttagattgtc atggattgtg ggtcaagctg gaataggtct atcagtcctt gtaataatga
1141 tggccactgt tgtgacaact atcacaggat tgtctacttc agcaatagca actaatggat
1201 ttgtaagagg aggaggagca tattatttaa tatctagaag tctagggcca gaatttgggtg
1261 gtgcaattgg tctaattctc gcctttgcca acgctgttgc agttgctatg tatgtggttg
1321 gatttgacga aaccgtgggt gagttgctta aggaacattc catacttatg atagatgaaa
1381 tcaatgatat ccgaattatt ggagccatta cagtcgtgat tcttttaggt atctcagtag

```



```

1441 ctggaatgga gtggaagca aaagctcaga ttgttctttt ggtgatocta cttcttgcta
1501 ttggtgattt cgtcatagga acatttatcc cactggagag caagaagcca aaagggtttt
1561 ttggttataa atctgaaata tttaatgaga actttgggcc cgattttcga gaggaagaga
1621 ctttcttttc tgtatttgcc atcttttttc ctgctgcaac tgggtattctg gctggagcaa
1681 atatctcagg tgatcttgca gatcctcagt cagccatacc caaaggaaca ctctagacca
1741 ttttaattac tacattgggt tacgtaggaa ttgcagtatc tgtaggttct tgtgtgttc
1801 gagatgccac tggaaaacgtt aatgacacta tcgtaacaga gctaacaacac tgtacttctg
1861 cagcctgcaa attaaacttt gatttttcat ottgtgaaag cagtccttgt tcctatggcc
1921 taatgaacaa cttccaggta atgagtatgg tgtcaggatt tacaccacta atttctgcag
1981 gtatattttc agccactctt tcttcagcat tagcatccct agtgagtgtc cccaaatat
2041 ttcaggctct atgtaaggac aacatctacc cagctttcca gatgtttgct aaaggttatg
2101 ggaaaaataa tgaacctctt cgtggctaca tcttaacatt cttaattgca cttggattca
2161 tcttaattgc tgaactgaat gttattgcac caattatctc aaacttcttc cttgcatcac
2221 atgcattgat caatttttca catcacttgc catcacttgc ggaatctcca ggtggcgctc
2281 ctgcattcaa atactacaac atgtggatat cacttcttgg agcaattctt tgttgcatag
2341 taatgttcgt cattaactgg tgggctgcat tgctaacata tgtgatagtc cttgggctgt
2401 atatttatgt tacctacaaa aaaccagatg tgaattgggg atcctctaca caagccctga
2461 cttacctgaa tgcactgcag cattcaattc gtctttctgg agtggaagac cagctgaaaa
2521 actttaggcc acagtgtctt gttatgacag gtgctccaaa ctacgtccca gctttacttc
2581 atcttgttca tgatttcaca aaaaatgttg gtttgatgat ctgtggccat gtacatatgg
2641 ttctctgaag acaagccatg aaagagatgt ccatcgatca agccaaatat cagcgatggc
2701 ttattaagaa caaaatgaag gcattttatg ctccagtaca tgcagatgac ttgagagaag
2761 gtgcacagta tttgatgcag gctgctggtc ttggctcgat gaagccaaac acacttgttc
2821 ttggatttaa gaaagattgg ttgcaagcag atatgaggga tgtggatatg tatataaact
2881 tatttcatga tgcttttgac atacaatatg gagtagtgtt tattcgccca aaagaaggtc
2941 tggatatatc tcatcttcaa ggacaagaag aattattgtc atcacaagag aaatctcctg
3001 gcaccaagga tgtggtagta agtgtggaat atagtaaaaa gtccgattta gatacttcca
3061 aaccactcag tgaaaaacca attacacaca aagttgagga agaggatggc aagactgcaa
3121 ctcaaccact gttgaaaaaa gaatccaaag gccctattgt gcccttaaat gtagctgacc
3181 aaaagcttct tgaagctagt acacagtttc agaaaaaaca aggaaagaat actattgatg
3241 tctggtggct ttttgatgat ggaggtttga ccttattgat acctacctt ctgacgacca
3301 agaaaaaatg gaaagactgt aagatcagag tattcattgg tggaaagata aacagaatag
3361 accatgaccg gagagcgatg gctactttgc ttagcaagtt ccggatagac ttttctgata
3421 tcatggttct aggagatatc aataccaaac caaagaaaga aaatattata gcttttgagg
3481 aaatcattga gccatacaga cttcatgaag atgataaaga gcaagatatt gcagataaaa
3541 tgaaagaaga tgaaccatgg cgaataacag ataatgagct tgaactttat aagaccaaga
3601 cataccggca gatcagggtta aatgagttat taaaggaaca ttcaagcaca gctaataatta
3661 ttgtcatgag tctcccagtt gcacgaaaag gtgctgtgtc tagtgctctc tacatggcat
3721 ggtagaagc tctatctaag gacctaccac caatcctcct agttcgtggg aatcatcaga
3781 gtgtccttac cttctattca taaatgttct atacagtggg cagccctcca gaatggtaact
3841 tcagtgccta gtgtagtaac tgaaatcttc aatgacacat taacatcaca atggcgaatg
3901 gtgacttttc tttcacgatt tcattaattt gaaagcacac aggaaagtgt ctccattgat
3961 aacgtgtatg gagacttcgg ttttagtcaa ttccatatct caatcttaac ggtgattctt
4021 ctctgttgaa ctgaagtttg tgagagtagt tttcctttgc tacttgaata gcaataaaaag
4081 cgtgttaact ttttgattga tgaaagaagt acaaaaagcc tttagccttg aggtgccttc
4141 tgaaattaac caaatttcat ccataatatc tcttttataa acttatagaa tgtcaaaactt
4201 tgccctcaac tgtttttatt tctagtctct tccactttaa aacaaaatga acactgcttg
4261 tcttcttcca ttgaccattt agtgttgagt actgtatgtg ttttgttaat tctataaagg
4321 tatctgttag atattaaagg tgagaattag ggcagggtta tcaaaaatgg ggaaggggaa
4381 atggtaacca aaaagtaacc ccatggtaag gtttatatga gtatatgtga atatatagct
4441 aggaaaaaaa gcccccccaa ataccttttt aacccctctg attggctatt atactatat
4501 ttattattat ttattgaaac cttagggaag attgaagatt catcccatat ttctatatat
4561 catgcttaaa aatcacgtca ttctttaaac aaaaatactc aagatcattt atattttatt
4621 ggagagaaaa ctgtcctaatt ttagaatttc cctcaaactc gagggacttt taagaaatgc
4681 taacagattt ttctggagga aatttagaca aaacaatgtc atttagtaga atattttagt
4741 atttaagtgg aatttcagta tactgtacta tcttttataa gtcattaaaa taatgtttca
4801 tcaaatgggt aaatggacca ctggtttctt agagaaatgt ttttaggctt aattcattca
4861 attgtcaagt acacttagtc ttaatacact caggtttgaa cagattattc tgaatattaa

```

4921 aattttaatcc attcttaata ttttaaaact tttgttaaga aaaactgcc a gtttgtgctt
 4981 ttgaaatgtc tgttttgaca tcatagtcta gtaaaatttt gacagtgc atgtactgtt
 5041 actaaaagct ttatatgaaa ttattaatgt gaagtttttc atttataatt caaggaagga
 5101 tttcctgaaa acatttcaag ggatttatgt ctacatat ttgtgtgtgt gtgtatatat
 5161 atgtaatatg catacacaga tgcataatgt tatatataat gaaattttatg ttgtcggat
 5221 tttgcatttt aaagtgatca agattcatta ggcaactttt ggtttaagta aacatatgtt
 5281 caaaatcaga ttaacagata caggtttcat agagaacaaa ggtgatcatt tgaagggc
 5341 gctgtaattt cacacaattt tccagttcaa aaatggagaa tacttcgcct aaaaactgt
 5401 taagtgggtt aattgataca agtttctgtg gtggaaaatt tatgcagggt ttcacgaatc
 5461 cttttttttt tttttttttt tttttgagac ggagtcttgc tctgttgcca cgtcggatg
 5521 cagtaacgtg atcttggtc actgcgacct ccacctcccc agttcaagcg attctcctgc
 5581 ctcagcctcc ctagttagct ggactacggg tgcacgccac catgcccagc taatttttgt
 5641 attttgagta gagacagggt ttcacgggtg tggctaggat ggtgtctatc tcttgacctt
 5701 gtgatccacc cgcctcagcc tcccagagtgt ctgggattac aggtgcgagc cactgcgcct
 5761 ggctgggttt catgaatctt gatagacatc tataacgtta ttattttcag tgggtgtcag
 5821 cttttttgct tcatgagtat gacctaggta tagagatctg ataacttgaa ttcagaatat
 5881 taagaaaatg aagtaactga ttttctaaaa aaaaaaaaaa aaaaatttc tacattataa
 5941 ctcacagcat tgttccattg caggttttgc aatgtttggg ggtaaagaca gtagaatat
 6001 tattcagtaa acaataatgt gtgaactttt aagatggata atagggcatg gactgagtc
 6061 tgctatcttg aaatgtgcac aggtacactt accttttttt tttttttttt taagtttttc
 6121 ccattcagga aaacaacatt gtgatctgta ctacaggaac caaatgtcat gcgtcataca
 6181 tgtgggtata aagtacataa aatatatcta actattcata atgtgggtgt ggtaatactg
 6241 tctgtgaaat aatgtaagaa gcttttctact taaaaaaaat gcattacttt cacttaacac
 6301 tagacaccag gtcgaaaatt ttcaagggtta tagtacttat ttcaacaatt cttagagatg
 6361 cttagctagt ttgaagctaa aaatagcttt atttatgctg aattgtgatt tttttatgcc
 6421 aaattttttt tagttctaatt cattgatgat agcttggaat taaataatta tgccatggca
 6481 tttgacagtt cattattcct ataagaatta aattgagttt agagagaatg gtggtgttga
 6541 gctgattatt aacagttact gaaatcaaat atttatgtgt tacattattc catttgtatt
 6601 ttaggtttcc ttttacattc tttttatatg cattctgaca ttacatat ttttaagacta
 6661 tggaaataat ttaaagattt aagctctggg ggatgattat ctgctaagta agtctgaaaa
 6721 tgtaatat tgaataact gtaatatacc tgtcacacaa atgcttttct aatgttttaa
 6781 ccttgagtat tgcagttgct gctttgtaca gaggttactg caataaagga agtggattca
 6841 ttaaacctat ttaatgtcca

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO
гуанилатциклаза 2C (рецептор термостабильного энтерогексина)	GUCY2C	NM_004963	21

1 cgcaaaagcaa gtgggcacaa ggagtatggt tctaactgta ttgggggtcat gaagacgttg
 61 ctgttggaact tggctttgtg gtcactgctc ttccagcccg ggtgggtgtc ctttagttcc
 121 caggtgagtc agaactgcc caatggcagc tatgaaatca gcgtcctgat gatgggcaac
 181 tcagcctttg cagagccctt gaaaaacttg gaagatgagg tgaatgaggg gctggaaata
 241 gtgagaggac gtctgcaaaa tgctggccta aatgtgactg tgaacgctac tttcatgtat
 301 tcggatgggtc tgattcataa ctcaggcgac tgccggagta gcacctgtga aggcctcgac
 361 ctactcagga aaatttcaaa tgcacaacgg atgggctgtg tctcatagg gccctcatgt
 421 acatactoca ccttccagat gtaccttgac acagaattga gctaccccat gatctcagct
 481 ggaagttttg gattgtcatg tgactataaa gaaaccttaa ccaggctgat gtctccagct
 541 agaaagttga tgtacttctt ggtttaactt tggaaaacca acgatctgcc cttcaaaact
 601 tattctctga gcaactcgta tgtttacaag aatggtacag aaactgagga ctgtttctgg
 661 taccttaaatg ctctggaggc tagcgtttcc tatttctccc acgaactcgg ctttaagggtg
 721 gtgttaagac aagataagga gtttcaggat atcttaatgg accacaacag gaaaagcaat
 781 gtgattatta tgtgtgggtg tccagagttc ctctacaagc tgaagggtga ccgagcagtg
 841 gctgaagaca ttgtcattat tctagtggat cttttcaatg accagtactt ggaggacaat
 901 gtcacagccc ctgactatat gaaaaatgtc cttgttctga cgctgtctcc tgggaattcc

961 cttctaaata gctctttctc caggaatcta tcaccaacaa aacgagactt tgctcttgcc
 1021 tatttgaatg gaatcctgct ctttggacat atgctgaaga tatttcttga aaatggagaa
 1081 aatattacca ccccaaaatt tgctcatgct ttcaggaatc tcaacttttga aggggtatgac
 1141 ggtccagtga ccttggaatga ctggggggat gttgacagta ccatgggtgct tctgtatacc
 1201 tctgtggaca ccaagaaata caaggttctt ttgacctatg ataccacagt aaataagacc
 1261 tatcctgtgg atatgagccc cacattcact tggaagaact ctaaacttcc taatgatatt
 1321 acaggccggg gccctcagat cctgatgatt gcagtcttca cctcactgg agctgtggtg
 1381 ctgctcctgc tcgtcgtctc cctgatgctc agaaaatata gaaaagatta tgaacttcgt
 1441 cagaaaaaat ggtcccacat tcctcctgaa aatatctttc ctctggagac caatgagacc
 1501 aatcatgtta gcctcaagat ccatgatgac aaaagacgag atacaatcca gagactacga
 1561 cagtgcacaa acgacaaaaa gcgagtgtt ctcaaagatc tcaagcacia tgatggtaat
 1621 ttcactgaaa aacagaagat agaattgaac aagttgcttc agattgacta ttacaacctg
 1681 accaagttct acggcacagt gaaacttgat accatgatct tcgggggtgat agaatactgt
 1741 gagagaggat cctccggga agttttaaat gacacaattt cctaccctga tggcacattc
 1801 atggattggg agtttaagat ctctgtcttg tatgacattg ctaagggaat gtcatatctg
 1861 cactccagta agacagaagt ccatggctgt ctgaaatcta ccaactgcgt agtggacagt
 1921 agaattgtgg tgaagatcac tgattttggc tgcaattcca ttttacctcc aaaaaaggac
 1981 ctgtggacag ctccagagca cctccgcaa gccaacatct ctcaaaaagg agatgtgtac
 2041 agctatggga tcatcgaca ggagatcatt ctgcggaaag aaaccttcta cactttgagc
 2101 tgtcgggacc ggaatgagaa gattttcaga gtggaaaatt ccaatggaat gaaacccttc
 2161 cgcccagatt tattcttgga aacagcagag gaaaaagagc tagaagtgtta cctacttgta
 2221 aaaaactgtt gggaggaaga tccagaaaag agaccagatt tcaaaaaaat tgagactaca
 2281 cttgccaaga tatttggact ttttcattgac caaaaaaatg aaagctatat ggatacttg
 2341 atccgacgtc tacagctata ttctcgaaac ctggaacatc tggtagagga aaggacacag
 2401 ctgtacaagg cagagaggga cagggtgac agacttaact ttatgttgct tccaaggcta
 2461 gtggttaaag ctctgaagga gaaaggcttt gtggagccgg aactatatga ggaagttaca
 2521 atctacttca gtgacattgt aggtttcact actatctgca aatacagcac ccccatggaa
 2581 gtggtggaca tgcttaatga catctataag agttttgacc acattgttga tcatcatgat
 2641 gtctacaagg tggaaacat cgggtgctgc tacatgggtg ctagtgggtt gcctaagaga
 2701 aatggcaatc ggcattgcaat agacattgcc aagatggcct tggaaatcct cagcttcatg
 2761 gggacccttg agctggagca tcttcctggc ctcccaatat ggattcgcat tggagttcac
 2821 tctggtccct gtgctgctgg agttgtggga atcaagatgc ctcgttattg tctatttggga
 2881 gatacggtca acacagcctc taggatggaa tccactggcc tcccttttag aattcacgtg
 2941 agtggctcca ccatagccat cctgaagaga actgagtgcc agttccttta tgaagtgaaga
 3001 ggagaaacat acttaaaagg aagaggaaat gagactacct actggctgac tgggatgaag
 3061 gaccagaaat tcaacctgcc aacctctct actgtggaga atcaacagcg tttgcaagca
 3121 gaattttcag acatgattgc caactcttta cagaaaagac aggcagcagg gataagaagc
 3181 caaaaaccca gacgggtagc cagctataaa aaaggcactc tggaaatact gcagctgaat
 3241 accacagaca aggagagcac ctatttttaa acctaaatga ggtataagga ctacacaaa
 3301 ttaaaataca gctgactga ggcagcgacc tcaagtgtcc tgaaagctta catttctctg
 3361 agacctcaat gaagcagaaa tgtacttagg cttggctgcc ctgtctggaa catggacttt
 3421 cttgcatgaa tcagatgtgt gttctcagtg aaataactac cttccactct ggaaccttat
 3481 tccagcagtt gttccaggga gcttctacct ggaagagaaa agaaatgaat agactatcta
 3541 gaacttgaga agattttatt cttatttcat ttattttttg tttgtttatt tttatcgttt
 3601 ttgtttactg gctttccttc tgtattcata agatttttta aattgtcata attatatttt
 3661 aaatacccat cttcattaaa gtatatatta ctcataatct ttgcagaaaa tatgctatat
 3721 attaggcaag aataaaagct aaagg

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

1 cttcaggtca gggagaatgt ataaatgtcc attgccatcg aggttctgct atttttgaga
 61 agctgaagca actccaagga cacagttcac agaaatttgg ttctcagccc caaaatactg
 121 attgaattgg agacaattac aaggactctc tggccaaaaa cccttgaaga ggccccgtga

```

181 aggaggcagt gaggagcttt tgattgctga cctgtgtcgt accaccccag aatgtgcact
241 gggggcgtgtg ccagatgcct gggggggacc ctcatccccc ttgctttttt tggcttcctg
301 gctaacatcc tgttatTTTT tcttgaggga aaagtgatag atgacaacga ccacctttcc
361 caagagatctt ggtttttcgg aggaatatta ggaagcgggtg tcttgatgat cttccctgcg
421 ctggtgttctt tgggcctgaa gaacaatgac tgctgtgggt gctgcggcaa cgagggtgt
481 gggagcogat ttgcgatgtt cacctccacg atatttgctg tgggtggatt cttgggagct
541 ggatactcgt ttatcatctc agccatttca atcaacaagg gtccataaatg cctcatggcc
601 aatagtacat ggggctaccc cttccacgac ggggattatc tcaatgatga ggccttatgg
661 aacaagtgcc gagagcctct caatgtgggt ccttggaaac tgacctctt ctccatcctg
721 ctggtcgttag gaggaatcca gatgtttctc tgcgccatcc aggtgggtcaa tggcctcctg
781 gggaccctctt gtggggactg ccagtgttgt ggctgtgtgt ggggagatgg acccgtttaa
841 acctccgaga tgagctgctc agactctaca gcatgacgac tacaatttct tttcataaaa
901 cttcttctct tcttggaaatt attaatccct atctgcttcc tagctgataa agcttagaaa
961 aggcagttat tccttctttc caaccagcct tgctcgagtt agaattttgt tattttcaaa
1021 taaaaaatag tttggccact taacaaattt gatttataaa tctttcaaat tagttccttt
1081 ttagaatttta ccaacagggt caaagcatac ttttcatgat ttttttatta caaatgtaaa
1141 atgtataaag tcacatgtac tgccatacta cttctttgta tataaagatg tttatatctt
1201 tggaggtttt acataaatca aaggaagaaa gcacatttaa aatgagaaac taagaccaat
1261 ttctgtttttt aagaggaaaa agaattgattg atgtatccta agtattgtta tttgtgtct
1321 ttttttgctg ccttgcttga gttgcttgtg actgatcttt tgaggctgtc atcatggcta
1381 gggttctttt 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 ccgcccgtaa aatgggtcccc tcggtcggac agctcgccct
61 gttcgtctctg ggtattgtgt tggtgcgtg ccaggccttg gagaacagca cgtccccgt
121 gagtgcagac ccgcccgtgg ctgcagcagt ggtgtcccat tttaatgact gccagatct
181 ccacactcag ttctgcttcc atggaacctg cagggtttttg gtgcaggagg acaagccagc
241 atgtgtctgc cattctgggt acgttgggtg acgtgtgtgag catgcggacc tcttgccgt
301 ggtggctgcc agccagaaga agcaggccat caccgccttg gtggtggtct ccactgtggc
361 cctggctgtc cttatcatca catgtgtgct gatacactgc tgccagggtcc gaaaacactg
421 tgagtgggtg cgggcccctca tctgccggca cgagaagccc agcgccctcc tgaagggaag
481 aaccgcttgc tgccactcag aaacagtggg ctgaagagcc cagaggagga gtttggccag
541 tgggactgtg gcagatcaat aaagaaaggc ttcttcagga cagcactgcc agagatgcct
601 ggggtgtgcca cagaccttcc tacttggcct gtaatcacct gtgcagcctt ttgtgggcct
661 tcaaaactct gtcaagaact ccgtctgctt ggggttattc agtgtgacct agagaagaaa
721 tcagcggacc acgatttcaa gacttgtaa aaaagaactg caaagagacg gactcctgtt
781 cacctagggt aggtgtgtgc agcagttggg gtctgagtc acatgtgtgc agttgtcttc
841 tgccagccat ggattccagg ctatatattt ctttttaatg ggccacctcc ccacaacaga
901 attctgcccc acacaggaga tttctatagt tattgttttc tgtcatttgc ctactggga
961 agaaagtga gagggggaaa ctgtttaata tcacatgaag accctagctt taagagaagc
1021 tgtatcctct aaccacgaga ctctcaacca gcccaacatc ttccatggac acatgacatt
1081 gaagaccatc ccaagctatc gccacccttg gagatgatgt cttatttatt agatggataa
1141 tggttttatt tttaatctct taagtcaatg taaaaagtat aaaaccctt cagacttcta
1201 cattaatgat gtatgtgttg ctgactgaaa agctatactg attagaaatg tctggcctct
1261 tcaagacagc taaggcttgg gaaaagtctt ccagggtgcg gagatggaac cagaggctgg
1321 gttactggta ggaataaagg taggggttca gaaatgggtc cattgaagcc acaaagccgg
1381 taaatgcctc aatacgttct gggagaaaac ttagcaaate catcagcagg gatctgtccc
1441 ctctgttggg gagagaggaa gagtgtgtgt gtctacacag gataaaccca atacatattg
1501 tactgctcag tgattaaatg ggttcacttc ctggtgagcc ctgggtaagt atgtttagaa
1561 atagaacatt agccacgagc cataggcatt tcaggccaaa tccatgaaag ggggaccagt
1621 cattttattt ccattttgtt gcttggttgg tttgttgctt tatttttaaa aggagaagtt
1681 taactttgct atttattttc gagcactagg aaaactattc cagtaatttt ttttctca
1741 tttccattca ggatgccggc tttattaaca aaaactctaa caagtcacct ccactatgtg
1801 ggtcttctct tccctcaag agaaggagca attgttcccc tgacatctgg gtccatctga

```

1861 cccatggggc ctgcoctgtga gaaacagtgg gtcccttcaa atacatagtg gatagctcat
 1921 ccctaggaat ttctattaaa atttggaac agagtaatga agaaataata tataaactcc
 1981 ttatgtgagg aaatgctact aatatctgaa aagtgaaga tttctatgta ttaactctta
 2041 agtgacaccta gcttattaca tcgtgaaagg tacattttaa atatgtttaa ttggcttgaa
 2101 attttcagag aattttgtct tcccctaatt ctctctcctt ggtctggaag aacaatttct
 2161 atgaattttc tctttatttt ttttttataa ttcagacaat tctatgacct gtgtcttcat
 2221 ttttggcact cttattttaa aatgccacac ctgaagcact tggatctgtt cagagctgac
 2281 cccctagcaa cgtagtgtgac acagctccag gttttttaa tactaaaata agttcaagtt
 2341 tacatccctt gggccagata tgtgggttga ggcttgactg tagcatcctg cttagagacc
 2401 aatcaatgga cactggtttt tagacctcta tcaatcagta gttagcatcc aagagacttt
 2461 gcagaggcgt aggaatgagg ctggacagat ggcggaacga gaggttccct gcgaagactt
 2521 gagatttagt gtctgtgaat gttctagtgc ctaggctcag caagtcacac ctgccagtgc
 2581 cctcatcctt atgcctgtaa cacacatgca gtgagaggcc tcacatata gcctccctag
 2641 aagtgccttc caagtcagtc ctttggaaac cagcaggtct gaaaaaagg cgtcatcaat
 2701 gcaagcctgg ttggaccatt gtccatgcct caggatagaa cagcctggct tatttgggga
 2761 ttttcttctt agaaatcaaa tgactgataa gcattggctc cctctgccat ttaatggcaa
 2821 tggtagtctt tgggttagctg caaaaatact ccatttcaag ttaaaaatgc atcttcta
 2881 ccactctctg aagctccctg tgtttccttg ccctttagaa atgaattgt tcaactaca
 2941 tagagaatca tttaacatcc tgacctggta agctgccaca cacttggcag tggggagcat
 3001 cctgttttcc aatggctcag gagacaatga aaagcccca tttaaaaaa taacaacat
 3061 tttttaaagg gcctccaata ctcttatgga gcctggattt tcccactgc tctcaggct
 3121 gtgacttttt ttaagcatcc tgacaggaaa tgttttcttc tacatggaaa gatagacagc
 3181 agccaaccct gatctggaag acagggcccc ggctggacac acgtggaacc aagccaggga
 3241 tgggttgccc attgtgtccc cgcaggagag atgggcagaa tggccctaga gttctttcc
 3301 ctgagaaaagg agaaaaagat gggattgcca ctaccccacc cactctggtg agggaggaga
 3361 atttgtgctt ctggagcttc tcaagggatt gtgttttgca ggtacagaaa actgctgtt
 3421 atcttcaagc caggttttct agggcactg ggtcaccagt tgcttttcca gtcaatttgg
 3481 ccgggatgga ctaatgagc ctaaacactg ctcaggagac cctgcctc tagttgttct
 3541 tgggctttga tctcttccaa cctgcccagt cacagaagga ggaatgactc aaatgccc
 3601 aaccaagaac acattgcaga agtaagacaa acatgtatat ttttaaatgt tctaataa
 3661 gacctgttct ctctagccat tgatttacca ggctttctga aagatctagt ggttcacaca
 3721 gagagagaga gactactgaa aaagcaactc ctcttcttag tcttaataat ttactaaa
 3781 ggtcaacttt tcattatctt tattataata aacctgatgc ttttttttag aactccttac
 3841 tctgatgtct gtatatgttg cactgaaaag gtttaatttt aatgttttaa tttatttgt
 3901 tgggttaagtt aattttgatt tctgtaattg gtttaattgt ttagcagtta ttttccctaa
 3961 tatctgaatt atacttaaag agtagtgagc aatataagac gcaattgtgt ttttcagtaa
 4021 tgtgcattgt tattgagttg tactgtacct tatttggaa gatgaaggaa tgaacctttt
 4081 tttcctaaaa

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

1 gaatagtcta ccccccttgc actctacctg acacagctgc agcctgcaat tcactgcac
 61 tgcctgggat tgcactggat ccgtgtgctc agaacaagggt gaacgcccag ctgcagccat
 121 gaagatctgt agcctcacc cgtctcctt cctctactg gctgctcagg tgctcctgt
 181 ggaggggaaa aaaaaagtga agaattgact tcacagcaaa gtggtctcag aaaaaagga
 241 cactctgggc aacaccaga ttaagcagaa aagcaggccc gggaacaaag gcaagtttgt
 301 caccaaagac caagccaact gcagatgggc tgctactgag caggaggagg gcatctctct
 361 caaggttgag tgcactcaat tggaccatga attttctgt gtctttgctg gcaatccaac
 421 ctcatgccta aagctcaagg atgagagagt ctattggaaa caagttgccc ggaatctgcg
 481 ctacagaaa gacatctgta gatattccaa gacagctgtg aaaaccagag tgtgcagaaa
 541 ggattttcca gaatccagtc ttaagctagt cagctccact ctatttggga acacaaagcc
 601 caggaaggag aaaacagaga tgtccccag ggagcacatc aaaggcaaa agaccacccc
 661 ctctagccta gcagtgacct agaccatggc caccaaagct cccgagtgtg tggaggacct

 721 agatatggca aaccagagga agactgcctt ggagttctgt ggagagactt ggagctctct
 781 ctgcacattc ttcctcagca tagtgcagga cagctcatgc taatgaggtc aaaagagaac
 841 ggttccctt aagagatgtc atgtcgtaag tccctctgta tactttaaag ctctctacag
 901 tcccccaaaa atatgaactt ttgtgcttag tgagtgcac gaaatattta acaagtttt
 961 gtattttttg cttttgtgtt ttggaatttg cttattttt cttggatgcg atgttcagag
 1021 gctgtttcct gcagcatgta tttccatggc ccacacagct atgtgtttga gcagcgaaga
 1081 gtctttgagc tgaatgagcc agagtgataa tttcagtgc acgaactttc tgctgaatta
 1141 atggtaataa aactctgggt gtttttcaga aatacatcca

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

```

1 gctgggccac agcctgggtcc tgcgctgctg cccgcccgc atggtgtccc gggaccaggc
61 tcacctgggc cccaagtatg tgggcctctg ggacttcaag tcccggacgg acgaggagct
121 gagcttccgc gcgggggacg tcttccacgt ggccaggaag gaggagcagt ggtggtgggc
181 cacgtgctg gacgaggcgg gtggggccgt ggcccagggc tatgtgtccc acaactacct
241 ggccgagagg gagacggtgg agtcggaacc gtggttcttt ggctgcatct cccgctcgga
301 agctgtgcgt cggctgcagg ccgagggcaa cgcacagggc gccttctctga tcagggtcag
361 cgagaagccg agtgccgact acgtcctgtc ggtgcgggac acgcaggctg tgcggcacta
421 caagatctgg cggcgtgccc ggggccgggt gcacctgaac gaggcggtgt ccttctcag
481 cctgcccgag cttgtgaact accacagggc ccagagcctg tcccacggcc tgcggctggc
541 cgcgccctgc cggaagcacg agcctgagcc cctgccccat tgggatgact gggagaggcc
601 gaggggaggag ttcacgctct gcaggaagct ggggtccggc tactttgggg aggtcttcga
661 ggggctctgg aaagaccggg tccaggtggc cattaagggtg atttctcgag acaacctcct
721 gcaccagcag atgctgcagt cggagatcca ggccatgaag aagctgcggc acaaacacat
781 cctggcgctg tacgcccgtg tgtccgtggg ggaccccgtg tacatcatca cggagctcat
841 ggccaaggcg agcctgctgg agctgctccg cgactctgat gagaaagtcc tgcccgttcc
901 ggagctgcgt gacatcgccg ggcaggtggc tgagggcatg tgttacctgg agtcgcagaa
961 ttacatccac cgggacctgg ccgccaggaa catcctcgtc ggggaaaaa ccctctgcaa
1021 agttggggac ttcgggttag ccaggcttat caaggaggac gtctacctct cccatgacca
1081 caatatcccc tacaagtggg cggcccctga agcgtctctc cgaggccatt actccaccaa
1141 atccgacgtc tggctcctttg ggattctcct gcatgagatg ttcagcaggg gtcagggtgc
1201 ctaccagggc atgtccaacc atgaggcctt cctgagggtg gacgccggct accgcatgcc
1261 ctgccctctg gagtgcctgc ccagcgtgca caagctgatg ctgacatgct ggtgcaggga
1321 ccccgagcag agaccctgct tcaaggccct gcgggagagg ctctccagct tcaccagcta
1381 cgagaacccg acctgagctg ctgtggagcg ggcattggccg ggccctgtcg aggaggggcc
1441 tgggcagagg gcctggacct gggatcaagg cccacgcgct tccctggggt ttactgaggt
1501 gatgggtgca ggaaagggtc acaaatgtgg agtgtctgcg tccaatacac gcgtgtgctc
1561 ctctccttac tccatcgtgt gtgccttggg tctcagctgc tgacacgcag cctgctctgg
1621 agcctgcaga tgagatccgg gagactgaca cgaagccagc agaggtcaga ggggactctg
1681 accacagccc gctctctggc tgtctgtctg cagtgcctgg ctgagggtgg gaggcaaaaa
1741 cgcttctgtc ctgctcttcc cagttcagct tgggtggaga aagtcattcg cgtggctcgg
1801 gacgctcatg taaatttggt tttggtgctc aagggttctt tccctccagg ggcaggtgtt
1861 tcttctctgt ttgtcttgtg tcttgagagc ttggccttat gaccagttag aactctctcc
1921 ctggtctctg ccagcccaag catcactgcc cgaggcgcca gctcagtttc accgtccacg
1981 tccacaaggg gcttttccca ccttcacctt tgtcgctggg tcagtgtctg aaagcgcccc
2041 tcaactcctg gctgacaagg gcccttctct actgtctgtg ggggtggtcc gggctggggg
2101 ggtgcctccc tttgcacctg attttgaggg tgtctctttc atccatgggt aagtcataaa
2161 aagcttattg gttttgggtt tgactcacct gaaagttttt ttggtttaa agaagaatag
2221 gcggggcacg gtggctcatg cctgtaatcc cagcactttg ggaggctgag gcagggtgat
2281 cacgagggtc ggagatcgac accatcctgg ctaacaaggc gaaaccccg ctctactaaa
2341 aaatacaaaa aattagctgg gtgtgggtgg ggggggtggc gctgtagtc ccagctacgt
2401 gggaggtcga ggcagcagac tgggtgtgaa ccgggagggt gagcttgtag tgagccgaga
2461 tcgcgccact gcactccagc ctgggcgaca gagcgaagct ccatctcaaa

```

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

```

1  acaggcacag gtaggaact caactcaaac tcctctctct gggaaaacgc ggtgcttgc
61  cctcccgag tggccttggc aggggtgttg agccctcgg ctgccccgtc cggctctctg
121 ggccaaggct gggtttcct catgtatggc aagagctcta ctcgtagcgt gcttctctc
181 cttggcatag agctcacagc tctttggcct atagcagctg tggaaattta tacctccgg
241 gtgctggagg ctgttaatgg gacagatgct cggtaaaat gcactttctc cagctttgac
301 cctgtgggtg atgctctaac agtgacctgg aattttcgtc ctctagacgg gggacctgag
361 cagtttgtat tctactacca catagatccc ttccaacca tgagtgggag gtttaaggac
421 cgggtgtctt gggatgggaa tcctgagcgg tacgatgcct ccacctctc ctggaactg
481 cagttcgacg acaatgggac atacacctgc caggtgaaga acccacctga tgttgatggg
541 gtgatagggg agatccggct cagcgtcgtg cacactgtac gcttctctga gatccacttc
601 ctggctctgg ccattggctc tgcctgtgca ctgatgatca taatagtaat tgtagtgtc
661 ctcttccagc attaccggaa aaagcgatgg gccgaaagag ctcataaagt ggtggagata
721 aaatcaaaag aagaggaaag gctcaacca gagaaaaagg tctctgttta tttagaagac
781 acagactaac aattttagat ggaagctgag atgatttcca agaacaagaa ccctagtatt
841 tcttgaagtt aatggaaact tttcttggc ttttccagtt gtgacctgtt ttccaaccag
901 tctgcagca tattagattc tagacaagca acacctctc ggagccagca cagtgtcctc
961 ccatatcacc agtcatacac agcctcatta ttaaggtctt atttaatttc agagtgtaaa
1021 ttttttcaag tgctcattag gttttataaa caagaagcta catttttggc cttaaagcac
1081 tacttacagt gttatgactt gtatacacat atattggtat caaaagggat aaaagccaat
1141 ttgtctgtta catttctttt cactatcttc ttttagcagc acttctgcta ctaaagttaa
1201 tgtgtttact ctcttctctt cccacattct caattaaaag gtgagctaag cctcctcgg
1261 gtttctgatt aacagtaaat cctaaattca aactgttaaa tgacattttt atttttatgt
1321 ctctccttaa ctatgagaca catctgtttt tactgaattt ctttcaatat tccaggtgat
1381 agatttttgt tgttttggtt attaatccaa gatttacaat agcacaaagc taaatcacac
1441 agtaactaca aaaggttaca tagatatgaa aagattggca gaggccattg caggatgaat
1501 cacttgtcac ttttctcttg tgctgggaaa aataatcaac aatgtgggtc tttcatgagc
1561 agtgacggat agtttagctt actatgttct cccccaatt caatgatcta taacaacaga
1621 gcaaaagtcta tgctcatttg cagactggaa tcattaagta atttaataaa aaaattgtga
1681 aacagcatat tacaagtttg aaaattcagg gctggtgaaa aaaatcaact ctaaattgatg
1741 ataattttgt acagttttat ataaaactct gagaactaga agaaattatt aactttttt
1801 cttttttaat tctaattcac ttgtttattt tgggggagga agactttggt atggagcaaa
1861 gaaataccaa aactacttta aatggaataa aaccaacttt attctttttt tccccatac
1921 tgtagataaa agcaaaactt ataagtgggc tattgaaaga aaagttaaca gcttaagata
1981 cagaagcatt tgttcaaagg atagaaagca tctaaaagtt taggctcaag atcaatctt
2041 acagattgat attttcagtt ttaatcgac tggactgcag atgtttttt ttttaacaaa
2101 ctggaatttt caaacagatt atctgtattt aaatgtatag acctgatat tttccaata
2161 ctatttttta aaaaattgta tgatttacct atgaacctca gttctgaaat tcattacata
2221 tctgtctcat tctgcctttt atactgtcta aaaaagcaaa gttttaaagt gcaattttta
2281 aactgtaaat tacatctgaa ggctatatat cttttaatca cattttatat ttttcttca
2341 caattctaac ctttgaaaat attataactg gatatttctt caaacagatg tcctggatga
2401 tggccataaa gaataatgaa gaagtagtta aaaatgtatg gacagttttt cgggcaaaat
2461 ttgtagctta tgtcttggtt aaatagtcac ggggtaatat gggcctgttg tttagtgtct
2521 ccttctaata gagcactttt gtattgtaat ttatttttta ttatgcttta aacactatgt
2581 aaataaacct ttagtaataa agaattatca gttataaaaa

```

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

```

1  attaaggact cggggcagga ggggcagaag ttgcgcgcag gccggcgggc gggagcggac
61  accgaggccg gcgtgcaggc gtgcgggtgt gcgggagccg ggctcggggg gatcggaccg

```

121 agagcgagaa gcgcggcatg gagctccagg cagcccgcgc ctgcttcgcc ctgctgtggg
 181 gctgtgcgct ggccgcggcc gcgcggcgcc agggcaagga agtggtagct ctggactttg
 241 ctgcagctgg aggggagctc ggctggctca cacaccgta tggcaaaggg tgggacctga
 301 tgcagaacat catgaatgac atgccgatct acatgtactc cgtgtgcaac gtgatgtctg
 361 gcgaccagga caactggctc cgcaccaact ggggtgtacc aggagaggct gagcgtatct
 421 tcattgagct caagtttact gtacgtgact gcaacagctt ccctgggtgc gccagctcct
 481 gcaaggagac tttcaacctc tactatgccc agtcggacct ggactacggc accaacttcc
 541 agaagcgcc gtccaccaag attgacacca ttgcgcccga tgagatcacc gtcagcagcg
 601 acttcgaggg acgcccagtg aagctgaacg tggaggagcg ctccgtgggg cogctcacc
 661 gcaaaggctt ctacctggcc ttccaggata tcgggtgcctg tgtggcgctg ctctccgtcc
 721 gtgtctacta caagaagtgc cccgagctgc tgcagggcct ggcccacttc cctgagacca
 781 tcgcccggctc tgatgcacct tccctggcca ctgtggccgg cactgtgtg gaccatgccg
 841 tgggtgccacc ggggggtgaa gagccccga tgcactgtgc agtggatggc gagggtgtg
 901 tccccattg gcagtgcctg tccaggcag gctacgagaa ggtggaggat gctgcccagg
 961 cctgctcgcc tggatttttt aagtttgagg catctgagag cccctgctg gaggccctg
 1021 agcacacgct gccatcccc tgggtgcca cctcctgcga gtgtgaggaa ggcttcttcc
 1081 gggcacctca ggacccagcg tcgatgcctt gcacacgacc cccctccgcc ccactactcc
 1141 tcacagccgt gggcatgggt gccaaagggt agctgcgctg gacgccccct caggacagcg
 1201 ggggcccgcga ggacattgtc tacagcgctc cctgcgaaca gtgctggccc gaggctgggg
 1261 aatgcggggc gtgtgaggcc agtgtgcgtc actcggagcc tcctcacgga ctgaccgca
 1321 tggcggtgat agtgagcgac ctggagcccc acatgaacta cacttcacc gtggaggccc
 1381 gcaatggcgt ctacggcctg gtaaccagcc gcagcttcgg tactgccact gtcagcatca
 1441 accagacaga gcccccaag gtgaggtgtg agggccgcag caccacctcg cttagcgtct
 1501 cctggagcat cccccgcgg cagcagagcc gagggtggaa gtacgagtc acttaccgca
 1561 agaagggaga ctccaacagc tacaatgtgc gccgcaccga gggtttctcc gtgaccctgg
 1621 aogacctggc cccagacacc acctacctgg tccaggtgca ggcactgacg caggaggggc
 1681 agggggccgg cagcaagggt cacgaattcc agacgctgtc cccggaggga tctggcaact
 1741 tggcggtgat tggcgcgctg gctgtcggtg tggctcgtc tctgggtgtg gcaggagttg
 1801 gcttctttat ccaccgcagg aggaagaacc agcgtgcccg ccagtcctcg gaggagctt
 1861 acttctccaa gtcagaacaa ctgaagcccc tgaagacata cgtggacccc cacacatatg
 1921 aggaccccaa ccaggctgtg ttgaagttca ctaccgagat ccatccatcc tgtgtcactc
 1981 ggcagaaggt gatcggagca ggagagttt gggaggtgta caagggcatg ctgaagacat
 2041 cctcggggaa gaaggaggtg ccggtggcca tcaagacgct gaaagccggc tacacagaga
 2101 agcagcgagt ggacttctc ggcgaggccg gcatcatggg ccagttcagc caccacaaca
 2161 tcctccgctc agaggcgctc atctccaaat acaagcccat gatgatcatc actgagtaca
 2221 tggagaatgg ggccctggac aagttccttc gggagaagga tggcgagttc agcgtgctgc
 2281 agctggtggg catgctgcgg ggcacgcag ctggcatgaa gtacctggcc aacatgaact
 2341 atgtgcaccg tgacctggct gccgcgaaca tcctcgtcaa cagcaacctg gtctgcaagg
 2401 tgtctgactt tggcctgtcc cgcgtgctgg aggacgaccc cgaggccacc tacaccacca
 2461 gtggcgggaa gatccccatc cgctggagcc ccccgagggc catttcttac cggagttca
 2521 cctctgccag cgacgtgttg agctttggca ttgtcatgtg ggaggtgatg acctatggcg
 2581 agcgccctta ctgggagttg tccaaccacg aggtgatgaa agccatcaat actgagttcc
 2641 ggctccccac acccatggac tgccctccg ccactctacca gctcatgatg cagtgtgtgc
 2701 agcaggagcg tgcccgccgc cccaagttcg ctgacatcgt cagcatcctg gacaagctca
 2761 ttcgtgcccc tgactccctc aagaccctgg ctgactttga ccccgcgctg tctatccggc
 2821 tccccagcac gagcggtctg gaggggggtg ccttccgcac ggtgtccgag tggctggaat
 2881 ccatcaagat gcagcagtat acggagcact tcatggcggc cggctacact gccatcgaga
 2941 aggtggtgca gatgaccaac gacgacatca agaggattgg ggtgcggctg cccggccacc
 3001 agaagcgcat cgccacagc ctgctgggac tcaaggacca ggtgaacact gtggggatcc
 3061 ccatctgagc ctgcacagg cctggagccc catcggccaa gaatacttga agaaacagag
 3121 tggcctccct gctgtgccat gctggggccac tggggacttt atttatttct agttctttcc
 3181 tccccctgca acttccgctg aggggtctcg gatgacaccc tggcctgaac tgaggagatg
 3241 accagggatg ctgggctggg cctcttttcc ctgcgagacg cacacagctg agcacttagc
 3301 aggcaccgcc acgtcccagc atccctggag caggagcccc gccacagctc tcggacagac
 3361 atataggata ttcccaagcc gaccttccct ccgcttctc ccacatgaggt ccatctcagg
 3421 agatggaggg cttggcccag cgccaagtaa acaggggtacc tcaagcccca tttcctcaca
 3481 ctaagagggg agactgtgaa cttgactggg tgagacccaa agcggctcct gtccctctag
 3541 tgccttcttt agaccctcg gccccatct catccctgac tggccaaacc cttgctttcc

 3601 tgggcctttg caagatgctt ggtgtgtgtg aggtttttta atatatatatt tgtactttgt
 3661 ggagagaatg tgtgtgtgtg gcaggggggc ccgcccaggc tggggacaga ggggtgcaaa
 3721 cattcgtgag ctggggactc agggaccggg gctgcaggag tgtcctgccc atgccccagt
 3781 cgccccatc tctcatcctt ttggataagt ttctattctg tcagtgttaa agattttgtt
 3841 ttgttgagaa tttttttcga atcttaattt attatttttt ttatatttat tgttagaaaa
 3901 tgacttattt ctgctctgga ataaagttgc agatgattca aaccgaaaaa

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

1	aacgggctca	ttcagcggtc	gcgagctgcc	cgcgaggggg	agcggccgga	cggagagcgc
61	gacccgtccc	gggggtgggg	ccgggcgcag	cggcgagagg	aggcgaaggt	ggctgcggta
121	gcagcagcgc	ggcagcctcg	gacccagccc	ggagcgcagg	gcggccgctg	caggtccccg
181	ctccccctcc	cgtgcgtccg	cccatggccg	ccgcggggca	gctgtgcttg	ctctacctgt
241	cggcgggggt	cctgtcccgg	ctcgggcgag	ccttcaactt	ggacactcgg	gaggacaacg
301	tgatccggaa	atatggagac	cccgggagcc	tcttcggctt	ctcgtggccc	atgcactggc
361	aactgcagcc	cgaggacaag	cggctgttgc	tcgtgggggc	cccgcgggca	gaagcgcttc
421	cactgcagag	agccaacaga	acgggagggg	tgtacagctg	cgacatcacc	gccccggggc
481	catgcacgcg	gatcgagttt	gataacgatg	ctgacccccc	gtcagaaaagc	aaggaagatc
541	agtggatggg	ggtcaccgtc	cagagccaag	gtccaggggg	caaggtcgtg	acatgtgctc
601	accgatatga	aaaaaggcag	catgttaata	cgaagcagga	atcccagagc	atctttgggg
661	ggtgttatgt	cctgagtcag	aatctcagga	ttgaagacga	tatggatggg	ggagattgga
721	gcttttgtga	tgggcgattg	agaggccatg	agaaatttgg	ctcttgccag	caaggtgtag
781	cagctacttt	tactaaagac	tttcattata	ttgtatttgg	agccccgggt	acttataact
841	ggaaagggat	gtttcgtgta	gagcaaaaaga	ataacacttt	ttttgacatg	aacatctttg
901	aagatggggc	ttatgaagtt	ggtggagaga	ctgagcatga	tgaaagtctc	gttctgttcc
961	ctgctaacag	ttacttaggt	ttttcttttg	actcagggaa	aggtattgtt	tctaaagatg
1021	agatcacttt	tgtatctggg	gctcccagag	ccaatcacag	tggagccgtg	gttttgccta
1081	agagagacat	gaagtctgca	catctcctcc	ctgagcacat	attcgatgga	gaaggtctgg
1141	cctcttcatt	tggctatgat	gtggcggttg	tggacctcaa	caaggatggg	tggcaagata
1201	tagttatttg	agccccacag	tattttgata	gagatggaga	agttggagggt	gcagtgtatg
1261	tctacatgaa	ccagcaaggc	agatggaata	atgtgaagcc	aattcgtctt	aatggaacca
1321	aagattctat	gtttggcatt	gcagtaaaaa	atattggaga	tattaatcaa	gatggctacc
1381	cagatattgc	agttggagct	ccgtatgatg	acttgggaaa	ggttttttatc	tatcatggat
1441	ctgcaaatgg	aataaatacc	aaaccaacac	aggttctcaa	gggtatatca	ccttattttg
1501	gatattcaat	tgctggaaac	atggaccttg	atcgaaattc	ctaccctgat	gttgctgttg
1561	gttccctctc	agattcagta	actattttca	gatcccggcc	tgtgattaat	attcagaaaa
1621	ccatcacagt	aactcctaac	agaattgacc	tccgccagaa	aacagcgtgt	ggggcgccca
1681	gtgggatatg	cctccagggt	aaatcctgtt	ttgaatatac	tgctaacccc	gctggttata
1741	atccttcaat	atcaattgtg	ggcacacttg	aagctgaaaa	agaaagaaga	aaatctgggc
1801	tatcctcaag	agttcagttt	cgaaaccaag	gttctgagcc	caaatatact	caagaactaa
1861	ctctgaagag	gcagaaacag	aaagtgtgca	tggaggaaac	cctgtggcta	caggataata
1921	tcagagataa	actgcgtccc	attcccataa	ctgcctcagt	ggagatccaa	gagccaagct
1981	ctcgtaggcg	agtgaattca	cttccagaag	ttcttccaat	tctgaattca	gatgaaccca
2041	agacagctca	tattgatgtt	cacttcttaa	aagagggatg	tggagacgac	aatgtatgta
2101	acagcaacct	taaactagaa	tataaatattt	gcacccgaga	aggaaatcaa	gacaaatttt
2161	cttattttacc	aattcaaaaa	ggtgtaccag	aactagttct	aaaagatcag	aaggatattg
2221	ctttagaaat	aacagtgaca	aacagccctt	ccaacccaag	gaatcccaca	aaagatggcg
2281	atgacgcccc	tgaggctaaa	ctgattgcaa	cgtttccaga	cactttaacc	tattctgcat
2341	atagagaact	gagggccttc	cctgagaaac	agttgagttg	tggtgccaac	cagaatggct
2401	cgcaagctga	ctgtgagctc	ggaaatcctt	ttaaaagaaa	ttcaaagtgc	actttttatt
2461	tggttttaag	tacaactgaa	gtcacctttg	acaccccaga	tctggatatt	aatctgaagt
2521	tagaaacaac	aagcaatcaa	gataatttgg	ctccaattac	agctaaagca	aaagtgggta
2581	ttgaactgct	tttatcggtc	tcgggagttg	ctaaaccttc	ccaggtgtat	tttgagggta
2641	cagttgttgg	cgagcaagct	atgaaatctg	aagatgaagt	gggaagttta	atagagtatg
2701	aattcagggt	aataaactta	ggtaaacctc	ttacaaacct	cggcacagca	accttgaaca

```

2761 ttcagtggcc aaaagaaatt agcaatggga aatggttgct ttatttggtg aaagtagaat
2821 ccaaaggatt ggaaaaggta acttgtagac caaaaagga gataaactcc ctgaacctaa
2881 cggagtctca caactcaaga aagaaacggg aaattactga aaaacagata gatgataaca
2941 gaaaattttc tttatttgct gaaagaaaat accagactct taactgtagc gtgaacgtga
3001 actgtgtgaa catcagatgc ccgctgcggg ggctggacag caaggcgtct cttattttgc
3061 gctcgagggt atggaacagc acattttctag aggaatattc caaactgaac tacttggaac
3121 ttctcatgcg agccttcatt gatgtgactg ctgctgccga aaatatcagg ctgccaaatg
3181 caggcactca ggttcgagtg actgtgtttc cctcaaagac tgtagctcag tattcgggag
3241 taccttggtg gatcatccta gtggctattc tcgctgggat cttgatgctt gctttattag
3301 tgtttatact atggaagtgt ggtttcttca agagaaataa gaaagatcat tatgatgcca
3361 catatcacaa ggctgagatc catgtcagc catctgataa agagaggctt acttctgatg
3421 catagtattg atctacttct gtaattgtgt ggattcttta aacgctctag gtacgatgac
3481 agtgttcccc gataccatgc tgtaaggatc cgaaagaag agcgagagat caaagatgaa
3541 aagtatattg ataaccttga aaaaaaacag tggatcacaa agtggaaacg aaatgaaagc
3601 tactcatagc gggggcctaa aaaaaaaaag cttcacagta cccaaactgc tttttccaac
3661 tcagaaattc aatttggtat taaaagcctg ctcaatccct gaggactgat ttcagagtga
3721 ctacacacag tacgaaccta cagttttaac tgtggatatt gttacgtagc ctaaggctcc
3781 tgttttgcac agccaaattt aaaactggtg gaatggattt ttctttaact gccgtaattt
3841 aactttctgg gttgccttta tttttggcgt ggctgactta catcatgtgt tggggaaggg
3901 octgcccagt tgcaactcagg tgacatcctc cagatagtgt agctgaggag gcacctacac
3961 tcacctgcac taacagagtg gccgtcctaa cctcgggcct gctgcgcaga cgtccatcac
4021 gtttagctgt ccacatcaca agactatgcc attggggtag ttgtgtttca acggaagtgt
4081 ctgtcttaaa ctaaatgtgc aatagaaggt gatgttgcca tcctaccgtc ttttctggtt
4141 tcctagctgt gtgaatacct gctcacgtca aatgcataca agtttcattc tccctttcac
4201 taaaacacac aggtgcaaca gacttgaatg ctagtataac ttatttgtag atggtattta
4261 ttttttcttt tctttacaaa ccattttggt attgactaac aggccaaaga gttccaggtt
4321 tacccttcag gttggtttta tcaatcagaa ttagagcatg ggaggtcatc actttgacct
4381 aaattattta ctgcaaaaag aaaatcttta taaatgtacc agagagagtt gttttaataa
4441 cttatctata aactataacc tctccttcat gacagcctcc accccacaac ccaaaagggtt
4501 taagaaatag aattataact gtaaagatgt ttatttcagg cattggatat tttttacttt
4561 agaagcctgc ataattgtttc tggatttcat actgtaacat tcaggaattc ttggagaaaa
4621 tgggtttatt cactgaactc tagtgcggtt tactcactgc tgcaaatact gtatattcag
4681 gacttgaaag aaatggtgaa tgccatgggt ggatccaaac tgatccagta taagactact
4741 gaatctgcta ccaaacacgt taatcagtga gtcgatgttc tattttttgt tttgtttcct
4801 cccctatctg tattcccaaa aattactttg gggctaattt aacaagaact ttaaattgtg
4861 ttttaattgt aaaaatggca ggggggtgaa ttattactct atacattcaa cagagactga
4921 atagatatga aagctgattt tttttaatta ccatgcttca caatgttaag ttatatgggg
4981 agcaacagca aacaggtgct aatttggtttt ggataagta taagcagtgt ctgtgttttg
5041 aaagaataga acacagtttg tagtgccact gttgttttgg gggggctttt tctcttcggg
5101 aaatcttaaa ccttaagata ctaaggacgt tgttttgggt gtactttgga attcttagtc
5161 acaaaatata ttttggtttac aaaaatttct gtaaaacagg ttataacagt gtttaaagtc
5221 tcagtttctt gcttggggaa cttgtgtccc taatgtgttt agattgctag attgctaagg
5281 agctgatact ttgacagtgt ttttagacct gtgttactaa aaaaaagatg aatgtcctga
5341 aaagggtggt gggaggggtg ttcaacaaag aaacaaagat gttatggtgt ttagatttat
5401 ggttggttaa aatgtcatct caagtcaagt cactggctctg tttgcatttg atacattttt
5461 gtactaacta gcattgtaaa attatttcat gattagaaat tacctgtgga tatttgtata
5521 aaagtgtgaa ataaattttt tataaaagtg ttcattgttt cgtaacacag cattgtatat
5581 gtgaagcaaa ctctaaaatt ataaatgaca acctgaatta tctatttcat caaaccaaag
5641 ttcagtgttt ttatttttgg tgtctcatgt aatctcagat cagccaaaga tactagtgcc
5701 aaagcaatgg gattcggggg ttttttctgt tttcgctcta tgtagggtat cctcaagtct
5761 ttcattttcc ttctttatga ttaaaagaaa cctacaggta ttaacaacc

```

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 gcccggtggc caccgactca gtccctcgcc gaccagtctg
61 ggcagcggag gagggtggtt ggcagtggct ggaagcttcg ctatgggaag ttgttccttt
121 gctctctcgc gccagtcct cctccctggg tctcctcagc cgctgtcgga ggagagcacc
181 cggagacgcg ggctgcagtc gcggcggtt cccccgcct gggcgccgc gccgctgggc
241 aggtgctgag cgcctctaga gctcctcttg ccgctccct cctctgccc gccgcagcag
301 tgcacatggg gtgttgagg tagatgggt cccggcccg gaggcggcg tggatgcggc
361 gctgggcaga agcagccgc gattccagct gcccgcgcg ccccgggcg cctgcgagt
421 ccccggttca gccatgggga cctctccgag cagcagcacc gccctcgct cctgcagccg
481 catcgccgc cgagccacag ccaagatgat cgcgggctcc cttctcctgc ttggattcct
541 tagcaccacc acagctcagc cagaacagaa ggcctcgaat ctcatggca cataccgcca
601 tgttgaccgt gccaccggcc aggtgctaac ctgtgacaag tgtccagcag gaacctatgt
661 ctctgagcat tgtaccaaca caagcctgcg cgtctgcagc agttgccctg tggggacctt
721 taccagcat gagaatggca tagagaaatg ccatgactgt agtcagccat gcccatggcc
781 aatgattgag aaattacctt gtgtgcctt gactgaccga gaatgcactt gccacctgg
841 catgttccag tctaacgcta cctgtgcccc ccatacggtg tgtcctgttg gttggggtgt
901 gcggaagaaa gggacagaga ctgaggatgt gcggtgtaag cagtgtgctc ggggtacctt
961 ctcatgtgt ccttctagt tcatgaaatg caaagcatac acagactgtc tgagtcagaa
1021 cctggtgggt atcaagccgg ggaccaagga gacagacaac gtctgtggca cactcccgct
1081 cttctccagc tccacctcac cttccctgg caccagccatc tttccacgcc ctgagccat
1141 ggaaccccat gaagtccctt cctccactta tgttccaaa ggcatgaact caacagaatc
1201 caactcttct gcctctgtta gaccaaaggt actgagtagc atccaggaag ggacagtcct
1261 tgacaacaca agctcagcaa gggggaagga agacgtgaac aagacctcc caaaccttca
1321 ggtagtcaac caccagcaag gccccacca cagacacatc ctgaagctgc tgcctccat
1381 ggaggccact gggggcgaga agtcagcac gcccatcaag ggcccaaga ggggacatcc
1441 tagacgaac ctacacaagc attttgacat caatgagcat ttgccctgga tgaattgct
1501 tttcctgctg ctggtgcttg tgggtgattg ggtgtgcagt atccggaaaa gctcgaggac
1561 tctgaaaaag gggccccggc aggatccag tgccattgtg gaaaaggcag ggctgaagaa
1621 atccatgact ccaaccaga accgggagaa atggatctac tactgcaatg gccatgggat
1681 cgatatcctg aagcttgtag cagcccaagt ggggaagccag tggaaagata tctatcagtt
1741 tctttgcaat gccagtgaga gggaggttg tgctttctcc aatgggtaca cagccgacca
1801 cgagcgggct tacgcagctc tgcagcactg gaccatccgg ggccccgagg cagcctcgc
1861 ccagctaatt agcgcctgc gccagcccg gagaaacgat gttgtggaga agattcgttg
1921 gctgatggaa gacaccaccc agctggaaac tgacaaacta gctctccga tgagcccag
1981 cccgcttagc ccgagcccca tccccagccc caacgcgaaa cttgagaatt ccgctctcct
2041 gacggtggag ccttccccac aggacaagaa caagggcttc ttcgtggatg agtcggagcc
2101 ccttctccgc tgtgactcta catccagcgg ctccctcccg ctgagcagga acggttcctt
2161 tattacaaa gaaaagaagg acacagtgt gggcaggta cgcctggacc cctgtgactt
2221 gcagcctatc tttgatgaca tgtccactt tctaaatcct gaggagctgc ggtgattga
2281 agagattccc caggctgagg acaaaactaga ccggtattc gaaattattg gagtcaagag
2341 ccaggaagcc agccagaccc tccctggactc tgtttatagc catcttctctg acctgctgta
2401 gaacataggg atactgcatt ctggaaatta ctcaatttag tggcagggtg gtttttaaat
2461 tttctctctg ttctgatttt tgttgttttg ggtgtgtgtg tgtgttttg tgtgtgtgtg
2521 tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tttaacagag aatatggcca gtgcttgagt tctttctcct
2581 tctctctctc tctttttttt ttaaataact ctctgggaa gttggtttat aagcctttgc
2641 cagctgtaac tgtgtgaaa taccacacac taaagttttt taagtccat attttctcca
2701 ttttgcttcc ttatgtattt tcaagattat tctgtgact ttaaatttac ttaacttacc
2761 ataatgcag tgtgactttt cccacacact ggattgtgag gctcttaact tcttaaaagt
2821 ataattggcat cttgtgaatc ctataagcag tctttatgtc tcttaacatt cacacctact
2881 ttttaaaaac aaatattatt actattttta ttattgtttg tctttataa attttcttaa
2941 agattaagaa aatttaagac cccattgagt tactgtaatg caattcaact ttgagttatc

3001 ttttaaatat gtcttgtata gttcatattc atggctgaaa cttgaccaca ctattgctga
3061 ttgtatggtt ttcacctgga caccgtgtag aatgcttgat tacttgtagt cttcttatgc
3121 taatatgctc tgggctggag aaatgaaatc ctcaagccat caggatttgc tatttaagtg
3181 gcttgacaac tgggccacca aagaacttga acttcacctt ttaggatttg agctgttctg
3241 gaacacattg ctgcactttg gaaagtcaaa atcaagtgc agtggcgccc tttccataga
3301 gaatttgccc agctttgctt taaaagatgt cttgtttttt atatacacat aatcaatagg
3361 tccaatctgc tctcaaggcc ttggtcctgg tgggattcct tcaccaatta ctttaattaa
3421 aaatggctgc aactgtaaga acccttgtct gatataattg caactatgct cccatttaca
3481 aatgtacctt ctaatgctca gttgccaggt tccaatgcaa aggtggcgtg gactcccttt
3541 gtgtgggtgg ggtttgtggg tagtggtgaa ggaccgatat cagaaaaatg ccttcaagtg
3601 tactaattta ttaataaaca ttaggtgttt gttaaaaaaa

```

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

```

1 agtgcgccag gagctatgac aagcaaagga acatacttgc ctggagatag cctttgcat
61 atttaaagt cctgggatac agaaatctct gcaggcaagt tgctccagag catattgcag
121 gacaagcctg taacgaatag ttaaattcac ggcatctgga ttctaatcc ttttccgaaa
181 tggcaggtgt gagtgccctgt ataaaatatt ctatgtttac cttcaacttc ttgttctggc
241 tatgtggtat cttgatccta gcattagcaa tatgggtacg agtaagcaat gactctcaag
301 caatttttgg ttctgaagat gtaggctcta gctcctacgt tgctgtggac atattgattg
361 ctgtaggtgc catcatcatg attctgggct tcctgggatg ctgagggtgc ataaaagaaa
421 gtcgctgcat gcttctgttg tttttcatag gcttgcttct gatcctgctc ctgcagggtg
481 cgacaggtat cctaggagct gttttcaaat ctaagtctga tcgattgtg aatgaaactc
541 tctatgaaaa cacaagcctt ttgagcgcca caggggaaaag tgaaaaacaa ttccaggaag
601 ccataattgt gtttcaagaa gagtttaaat gctgagggtt ggtcaatgga gctgctgatt
661 ggggaaataa ttttcaaac tatcctgaat tatgtgcctg tctagataag cagagaccat
721 gccaaagcta taatggaaaa caagtttaca aagagacctg tatttctttc ataaaagact
781 tcttggcaaa aaatttgatt atagttattg gaatatcatt tggactggca gttattgaga
841 tactgggttt ggtgttttct atggtcctgt attgccagat cgggaacaaa tgaatctgtg
901 gatgcatcaa cctatcgctc gtcaaacccc tttaaaatgt tgctttggct ttgtaaattt
961 aaatatgtaa gtgctatata agtcaggagc agctgtcttt ttaaaatgtc tcgctagct
1021 agaccacaga tatcttctag acatattgaa cacatttaag atttgaggga tataagggaa
1081 aatgatatga atgtgtattt 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 cagcttgcct agccctttgc tccctggcg actgcctgga cagtcagcaa
61 ggaattgtct cccagtgcct tttgccctcc tggctgccaa ctctggctgc taaagcggct
121 gccacctgct gcagtctaca cagcttcggg aagaggaaaag gaacctcaga ccttccagat
181 cgcttctctc cgcaacaaac tatttgcctg aggaataaag atggctgctg aaccagtaga
241 agacaattgc atcaactttg tggcaatgaa atttattgac aatacgcttt actttatagc
301 tgaagatgat gaaaacctgg aatcagatta ctttggcaag cttgaatcta aattatcagt
361 cataagaaat ttgaatgacc aagttctctt cattgaccaa ggaaatcggc ctctatttga
421 agatatgact gattctgact gtagagataa tgcaccccg accatattta ttataagtat
481 gtataaagat agccagccta gaggtatggc tgtaactatc tctgtgaagt gtgagaaaat
541 ttcaactctc tcctgtgaga acaaaattat ttctttaag gaaatgaatc ctctgataa
601 catcaaggat acaaaaagtg acatcatatt ctttcagaga agtgtcccag gacatgataa

661 taagatgcaa tttgaatctt catcatacga aggatacttt ctagcttgtg aaaaagagag
721 agaccttttt aaactcattt tgaaaaaaga ggaatgaattg ggggatagat ctataatgtt
781 cactgttcaa aacgaagact agctattaaa atttcatgcc gggcgagtg gctcacgcct
841 gtaatcccag ccctttggga ggctgaggcg ggcagatcac cagaggctcag gtgttcaaga
901 ccagcctgac caacatgggtg aaacctcatc tctactaaaa atacaaaaaa ttagctgagt
961 gtagtgacgc atgcccctca tcccagctac tcaagaggct gaggcaggag aatcacttgc
1021 actccggagg tagaggttgt ggtgagccga gattgcacca ttgcgctcta gcctgggcaa
1081 caacagcaaa actccatctc aaaaaataa ataaataaat aaacaaataa aaaattcata
1141 atgtg

```

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

```

1 gagggagggg cgcgcgggga agaggaggag gaaggaaaga aagaaagcga gggagggaaa
61 gagggaggaag gaagatgcga gaaggcagag gagggaggag ggaggggaag agcgcgaggc
121 ccggcccgga agctaggagc cattccgtag tgccatcccg agcaacgcac tgctgcagct
181 tccctgagcc ttccagcaa gttgttcaa gattggctgt caagaatcat ggactgttat
241 tatatgcctt gttttctgtc aagacaccat gattcctggt aaccgaatgc tgatggtcgt
301 tttattatgc caagtccgtc taggaggcgc gagccatgct agtttgatac ctgagacggg
361 gaagaaaaaa gtccgcgaga ttccaggcca cgcgggagga cgcgcgtcag ggcagagcca
421 tgagctcctg cgggacttcg aggcgacact tctgcagatg tttgggctgc gccgcgcgcc
481 gcagcctagc aagagtgcg tcattccgga ctacatgcgg gatctttacc ggcttcagtc
541 tggggaggag gaggaagagc agatccacag cactggtctt gagtatcctg agcgcccgcc
601 cagcggggcc aacaccgtga ggagcttcca ccacgaagaa catctggaga acatccagg
661 gaccagtga aactctgctt ttctgttctt ctttaacctc agcagcatcc ctgagaacga
721 ggcgatctcc tctgcagagc ttccggtctt ccgggagcag gtggaccagg gccctgattg
781 ggaaaggggc ttccaccgta taaacattta tgaggttatg aagccccag cagaagtgg
841 gcctgggcac ctcatcacac gactactgga cacgagactg gtccaccaca atgtgacacg
901 gtgggaaact ttgatgtga gccctgcggt ccttcgctgg acccgggaga agcgccaaa
961 ctatgggcta gccattgagg tgactcacct ccacagact cggaccacc agggccagca
1021 tgtcaggatt agccgatcgt tacctcaagg gagtgggaat tggggccagc tccggccctt
1081 cctggtcacc ttggccatg atggccggg ccacgccttg acccgacgcc ggagggccaa
1141 gcgtagccct aagcatcact cacagcgggc caggaagaag aataagaact gccggcgcca
1201 ctgcctctat gtggacttca gcgatgtgg ctggaatgac tggattgtgg ccccaccagg
1261 ctaccaggcc ttctactgcc atggggactg cccttttcca ctggctgacc acctcaactc
1321 aaccaacat gccattgtgc agaccctggt caattctgtc aattccagta tccccaaagc
1381 ctgttgtgtg cccactgaac tgagtgcct ctccatgctg tacctggatg agtatgataa
1441 ggtggtactg aaaaattatc aggatgtgt agtagaggga tgtgggtgcc gctgagatca
1501 gcagtcctt gaggatagac agatatacac accacacaca cacaccacat acaccacaca
1561 cacacgttcc catccactca cccacacact acacagactg cttccttata gctggacttt
1621 tatttaaaaa aaaaaaaaaa aaatggaaa aaatccctaa acattcacct tgaccttatt
1681 tatgacttta cgtgcaaatg tttgacat attgatcata tttttgaca aaatatattt
1741 ataactacgt attaaaagaa aaaaataaaa tgagtcatta 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 ccttggagga
61 cttggaacac ctgtaacagg acaaggagtt ctgctcaggc acgtggccac agaaaactac
121 ttaggaagcc tgtggtgaga acaacaacag tgcctgagaa tcccacggct ctggggaagt
181 gagccccgag gatgaggtct ctcgcctggc tgattttcct ggctaactgg ggaggtgcca
241 gggctgaacc agggaagttc tggcacatcg ctgacctgca ccttgaccct gactacaagg
301 tatocaaaga ccccttccag gtgtgcccat cagctggatc ccagccagtg cccgacgcag
361 gcccctgggg tgactacctc tgtgattctc cctggggcct catcaactcc tccatctatg
421 ccattgaagg gattgagcca gagccagact tcattctctg gactggtgat gacacgcctc
481 atgtgcccga tgagaaactg ggagaggcag ctgtactgga aattgtggaa cgctgacca
541 agctcatcag agaggtcttt ccagatacta aagtctatgc tgctttggga aatcatgatt
601 ttcaccccaa aaaccagttc ccagctggaa gtaacaacat ctacaatcag atagcagaac
661 tatggaaacc ctggcttagt aatgagtcca tcgctctctt caaaaaggt gccttctact
721 gtgagaagct gccgggtccc agcggggctg ggcaattgt ggtcctcaac accaatctgt
781 actataccag caatgcgctg acagcagaga tggcggaccc tggccagcag ttccagtggc
841 tggaagatgt gctgaccgat gcattcaaaa ctggggacat ggtgtacatt gtcggccacg
901 tgccccggg gttctttgag aagacgcaaa acaaggcatg gttccgggag ggcttcaatg
961 aaaaatacct gaaggtggtc cggaagcatc atcgcgtcat agcagggcag ttcttcgggc
1021 accaccacac cgacagcttt cggatgctct atgatgatgc aggtgtcccc ataagcgcca
1081 tgttcatcac acctggagtc accccatgga aaaccacatt acctggagtg gtcaatgggg
1141 ccaacaatcc agccatccgg gtgttcgaat atgaccgagc cacactgagc ctgaaggaca
1201 tggtagccta cttcatgaac ctgagccagg cgaatgctca ggggacgcc cgctgggagc
1261 tgagtagcca gctgaccgag gccatgtggg tgccggacgc cagcgccaca tccatgcaca
1321 cagtgtcggg ccgcatcgct ggccagcaga gcacactgca gcgtactac gtctataact
1381 cagttagcta ctctgctggg gtctgcgacg aggcctgcag catgcagcac gtgtgtgcca
1441 tgcgccaggt ggacattgac gcttacacca cctgtctgta tgcctctggc accacgcccg
1501 tgccccagct cccgctgctg ctgatggccc tgctgggcct gtgcacgctc gtgctgtgac
1561 ctgcccaggc cacttcttct ctggtaagcg gtaacggggg cagcgccag gatcaccag
1621 agctgggcct tccaccattt cctccgcgcc tgaggagtga actgaaatag gacaaccgaa
1681 tcaggaagcg aagccccagg agctgcagcc atccgtgatc gcgccactgc actccagcct
1741 gggcgacaaa gccagactct ctccaaaaac aaaccagaaa cagaaaagaa atgacgaccc
1801 aagaccccc tacaagcata cttcttttgc gtattatgtt ttactcacia aacaaagctc
1861 atcatgcgtt tgaaaaaaa

```

Название гена	Обозначение гена	Номер доступа в GenBank	SEQ ID NO		
трансмембранная протеаза, серин 2	TMPRSS2	NM_005656	34		
1 cgcgagctaa	gcaggaggcg	gaggcggagg	cggagggcga	ggggcgggga	gcgccgcctg
61 gagcgcgga	ggatcatattg	aacattccag	atacctatca	ttactcgatg	ctgttgataa
121 cagcaagatg	gctttgaact	cagggtcacc	accagctatt	ggaccttact	atgaaaacca
181 tggataccaa	ccggaaaaacc	cctatccccg	acagcccact	gtgggtcccca	ctgtctacga
241 ggtgcatccg	gctcagtagt	accggtcccc	cgtgccccag	tacgccccga	gggtcctgac
301 gcaggcttcc	aaccccgtcg	tctgcacgca	gcccaaattcc	ccatccggga	cagtgtgcac
361 ctcaaagact	aagaaagcac	tgtgcatcac	cttgaccctg	gggaccttcc	tcgtgggagc
421 tgcgctggcc	gctggcctac	tctggaagtt	catgggcagc	aagtgtctca	actctgggat
481 agagtgcgac	tcctcaggtg	cctgcatcaa	cccctctaac	tggtgtgatg	gcgtgtcaca
541 ctgccccggc	ggggaggacg	agaatcggtg	tgttcgcttc	tacggaccac	acttcatcct
601 tcagatgtac	tcattctcaga	ggaagtcctg	gcacctgtg	tgccaagacg	actggaacga
661 gaactacggg	cgggcggcct	gcagggacat	gggctataag	aataattttt	actctagcca
721 aggaatagtg	gatgacagcg	gatccaccag	ctttatgaaa	ctgaacacaa	gtgccggcaa
781 tgtcgatatc	tataaaaaac	tgtaccacag	tgatgcctgt	tcttcaaaaag	cagtgggttc
841 tttacgctgt	atagcctgcg	gggtcaactt	gaactcaagc	cggcagagca	ggatcgtggg
901 cggtgagagc	gcgctcccg	gggcctggcc	ctggcaggtc	agcctgcacg	tccagaacgt
961 ccacgtgtgc	ggaggctcca	tcattcacccc	cgaagtggatc	gtgacagccg	cccactgcgt
1021 ggaaaaacct	cttaacaatc	catggcattg	gacggcattt	gcggggattt	tgagacaatc
1081 tttcatgttc	tatggagccg	gataccaagt	agaaaaagtg	atttctctatc	caaattatga
1141 ctccaagacc	aagaacaatg	acattgcgct	gatgaagctg	cagaagcctc	tgactttcaa
1201 cgacctagtg	aaaccagtgt	gtctgcccc	cccaggcatg	atgctgcagc	cagaacagct
1261 ctgctggatt	tccgggtggg	gggccaccga	ggagaaaagg	aagacctcag	aagtgtcgaa
1321 cgctgccaa	gtgcttctca	ttgagacaca	gagatgcaac	agcagatatg	tctatgacaa
1381 cctgatcaca	ccagccatga	tctgtgccgg	cttctgcag	gggaacgtcg	attcttgcca
1441 ggggtgacagt	ggagggcctc	tggtcacttc	gaagaacaat	atctgggtgc	tgatagggga
1501 tacaagctgg	ggttctggct	gtgccaaaag	ttacagacca	ggagtgtacg	ggaatgtgat
1561 ggtattcacg	gactggattt	atcgacaaat	gagggcagac	ggctaattca	catggctctc
1621 gtccttgacg	tcgtttttaca	agaaaacaat	ggggtgtggt	ttgcttcccc	gtgcatgatt
1681 tactcttaga	gatgattcag	aggctacttc	atttttatta	aacagtgaac	ttgtctggct
1741 ttggcactct	ctgccattct	gtgcaggctg	cagtggctcc	cctgcccagc	ctgctctccc
1801 taaccctctg	tcogcaaggg	gtgatggccg	gctggttggt	ggcactggcg	gtcaagtgtg
1861 gaggagaggg	gtggaggctg	ccccattgag	atcttctctg	tgagctcttt	ccaggggcca
1921 atttttgatg	agcatggagc	tgtcacctct	cagctgctgg	atgacttgag	atgaaaaagg
1981 agagacatgg	aaagggagac	agccaggtgg	cacctgcagc	ggctgccttc	tggggccact
2041 tggtagtgct	cccagcctac	ctctccacaa	ggggttttg	ctgatgggtt	cttagagcct
2101 tagcagccct	ggatggtggc	cagaaataaa	gggaccagcc	cttcatgggt	ggtgacgtgg
2161 tagtcacttg	taagggaac	agaaacattt	ttgttcttat	ggggtgagaa	tatagacagt
2221 gcccttggtg	cgagggaagc	aattgaaaag	gaacttgccc	tgagcactcc	tggtgcaggt
2281 ctccacctgc	acattgggtg	gggctcctgg	gaggagact	cagccttccct	cctcatcctc
2341 cctgaccctg	ctcctagcac	cctggagagt	gcacatgccc	cttggctcctg	gcagggcgcc
2401 aagtctggca	ccatgttggc	ctcttcaggc	ctgctagtca	ctggaaattg	aggctcatgg
2461 gggaaatcaa	ggatgctcag	tttaagggtac	actgtttcca	tggtatgttt	ctacacattg
2521 ctacctcagt	gctcctggaa	acttagcttt	tgatgtctcc	aagtagtcca	ccttcattta
2581 actctttgaa	actgtatcac	ctttgccaa	taagagtggg	ggcctatttc	agctgctttg
2641 acaaaatgac	tggctcctga	cttaacgttc	tataaatgaa	tgtgctgaag	caaagtgcgc
2701 atggtggcgg	cgaagaagag	aaagatgtgt	ttgtttttgg	actctctgtg	gtcccttcca
2761 atgctgtggg	tttccaacca	ggggaagggt	cccttttgca	ttgccaaagt	ccataaccat
2821 gagcactact	ctaccatggg	tctgcctcct	ggccaagcag	gctgggttgc	aagaatgaaa
2881 tgaatgattc	tacagctagg	acttaacctt	gaaatggaaa	gtcttgcaat	cccatttgca
2941 ggatccgtct	gtgcacatgc	ctctgtagag	agcagcattc	ccagggaacct	tggaacacgt
3001 tggcactgta	aggtgcttgc	tccccaagac	acatcctaaa	aggtgttgta	atgggtgaaa
3061 cgtcttccct	ctttattgcc	ccttcttatt	tatgtgaaca	actgtttgtc	tttttttgta
3121 tcttttttaa	actgtaaagt	tcaattgtga	aaatgaatat	catgcaataa	aattatgcga
3181 tttttttttc	aaaacaaaaa				

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

1	gtagggagcc	agccoctggg	cgcgccctgc	agggtagcgg	caaccgcccg	ggtaagcggg
61	ggcaggacaa	ggccggagcc	tgtgtccgcc	cggcagccgc	ccgcagctgc	agagagtccc
121	gctgcgtctc	cgccgcgtgc	gccctcctcg	accagcagac	ccgcgctgog	ctccgccgct
181	gacatgtgtg	ccgctcagat	gcgcgccctg	gcgcacatct	tccgagggac	gttcgtccac
241	tccacctgga	cctgcoccat	ggaggtgctg	cgggatcacc	tcctcggcgt	gagcgacagc
301	ggcaaaaatag	tgttttttaga	agaagcatct	caacaggaaa	aactggccaa	agaatggtgc
361	ttcaagccgt	gtgaaataag	agaactgagc	caccatgagt	tcttcatgcc	tgggctgggt
421	gatacacaca	tccatgcctc	tcagtattcc	tttgctggaa	gtagcataga	cctgccactc
481	ttggagtggc	tgaccaagta	cacatttcct	gcagaacaca	gattccagaa	catcgacttt
541	gcagaagaag	tatataccag	agttgtcagg	agaacactaa	agaatggaac	aaccacagct
601	tgttactttg	caacaattca	caactgactca	tctctgctcc	ttgccgacat	tacagataaa
661	tttggacagc	gggcatttgt	gggcaaagtt	tgcatggatt	tgaatgacac	ttttccagaa
721	tacaaggaga	ccactgagga	atcgatcaag	gaaactgaga	gattttgtgc	agaaatgctc
781	caaaagaact	attctagagt	gaagcccata	gtgacaccac	gtttttccct	ctcctgctct
841	gagactttga	tgggtgaact	gggcaacatt	gctaaaaccc	gtgatttgca	cattcagagc
901	catataagtg	aaaatcgtga	tgaagttgaa	gctgtgaaaa	acttataccc	cagttataaa
961	aactacacat	ctgtgtatga	taaaaacaat	cttttgacaa	ataagacagt	gatggcacac
1021	ggetgctaoc	tctctgcaga	agaactgaac	gtattccatg	aacgaggagc	atccatcgca
1081	cactgtccca	attctaattt	atcgctcagc	agtggatttc	taaatgtgct	agaagtccctg
1141	aaacatgaag	tcaagatagg	gctgggtaca	gacgtggctg	gtggctattc	atattccatg
1201	cttgatgcaa	tcagaagagc	agtgatgggt	tccaatatcc	ttttaattaa	taaggtaaat
1261	gagaaaagcc	tcaccctcaa	agaagtcttc	agactagcta	ctcttgagg	aagccaagcc

1321 ctggggctgg atggtgagat tggaaacttt gaagtgggca aggaatttga tgccatcctg
 1381 atcaacccca aagcatccga ctctccatt gacctgtttt atggggactt ttttgggat
 1441 atttctgagg ctgttatcca gaagttcctc tatctaggag atgatcgaaa tattgaagag
 1501 gtttatgtgg gcggaagca ggtggttccg tttccagct cagtgaaga cctcgggag
 1561 tctacaaagt tctcctggga ttagcgtggt tctgcatctc ccttgtgccc agbtggagtt
 1621 agaaagtcaa aaaatagtag ctgttcttgg ggatgactat cccttctgt gtctagttac
 1681 agtattcact tgacaaatag ttcaagga gttgactaa ttctcaactc tgggtgagag
 1741 ggttcataaa tttcatgaaa atatctcctt ttggagctgc tcagacttac ttaagctca
 1801 aacagaaggg aatgctatta ctggtggtgt tctacggta agacttaagc aaagcctttt
 1861 tcatatttga aaatgtggaa agaaaagatg ttctaaaag gtagatatt ttgagcta
 1921 aattgcaaaa attagaagac tgaaaatgga ccatgagag tatattttta tgaggagca
 1981 aaagttagac tgagaacaaa cgtagaaaaa tcacttcaga ttgtgttga aaattatata
 2041 ctgagcctac taatttaaaa agagaacttg ttgaaattta aaacgtgttt ctaggttag
 2101 cttgtgtttt agaaaattgc acttaatgga atttgcattt cagagatgtg ttagtgtgt
 2161 gctttgcctt ctttggcgat gaatgtcaga aattgaatgc cacatgcttt cataatatag
 2221 ttttgtgctt caaagtgttt gacagaagtt ggtattaaa gatttaaagt ctcttaggaa
 2281 tattattcat gtaactccat ggcatataa gttgtatttt tgtgtacttt aaaatcaact
 2341 tataactgtg agatgttatt gcttccattt tattagaaga gaaacaaatt ccatgcttta
 2401 tggaaattat gtagactgga gtcttcgtga actggggcaa atgtggcct ccaggagccg
 2461 ccaatactaa caggacaggt tccattggca tggcctattc caccocaaac atagtgtgta
 2521 gtttctggaa attccatact cagatatcag tctgctagaa ctttaaaatg aaggacaaat
 2581 cctgttaaag aaatattgtt aaaaatcttt aaacctgtg tattgaaagc actctatatt
 2641 ctaattttat ccagttttct gttaactcc ttataatgtt taggatatta aaattttagg
 2701 ataatagaag gtacataatg tctacttaa tatttatgtt aataggactt aattcttact
 2761 agacacttag gaacattaca aagcaagacg tatttttatg ctccataac ctagaattaa
 2821 aaccaaatta tgaccttatg ataaatcttt aagtattggt gtgaatgtta tttaaattct
 2881 atatttttct tatttaatta caaatactat aaatgagcaa ggaaaaggaa tagactttct
 2941 taatatatta taacactcat tcttagagct taggggtgac tctttaatat taccttatag
 3001 tagaaacttt atgtaatata gctaactccg tatttacaga acaaaaaaac acagttcccc
 3061 ctctgtagt ataaatttta ttttcacata cttagctaatt ttagcagtaa ttggcccagt
 3121 tttttcccta atagaaatag ttttagattt gattatgtat acatgacacc taaagaggga
 3181 acaaaaagtt gttttatttt ttttaataaac aacagagttt gttttgtgag ataagtatct
 3241 tagtaaaccc aatttccagt cttagtctgt atttccaata tttctaattc ctgagccacg
 3301 tcaaagatgc cttgccaaat ttctcccat ttctctacgg ggctagcaaa aatcttcagc
 3361 tttatcactc aacccctgcc aaaggaactt gattacatgg tgtctaacca aatgagcagg
 3421 cttaggaatt tagatgagat gtgtaagatt cacttacagg cagtagctgc ttctagcatt
 3481 tgcaagatcc tacactttta cttcttttaa ggtgtacat tttgatgtt aacatcagtt
 3541 ttcatgtaga cttaggactc atgtgcagta aatataaata agttagcat cagaagcagt
 3601 aggaatggcc gtatacaacc atcctgttaa acatttaaat ttagctctga tagtgtgtta
 3661 agacctgaat atctttccta gtaaaaatag gatgtgttga aatatttata tgtactttga
 3721 tctctccaca tcacttataa cttatgtgtt ttatttctcc aagtgcgggtg ttctgaatg
 3781 ttatgtatgc ttttttttct gtaccacagg cattatctat acctggggcc agattttctg
 3841 cactttgaaa tgttgccctt gcctaagtta ggttgacttt ctgaattgtg gagaggcact
 3901 tttccaagcc aatcttattt gtcacttttt gttttaatat cttgctctct gacaggaaag
 3961 aaacaattca cttaccagcc tctcaccccc atcctccacc atttctttaa tgttccatgg
 4021 tattttcaac ggaatacact ttgaaaggta aaaacaattc aaaagtatcg attatcataa
 4081 attcacaata tatttttgca accagaacac aaaagcaggc tagtcagcta aggtaaattt
 4141 cattttcaaa cgagaggga acatgggaag taaaagatta ggatgtgaaa ggttgtccta
 4201 aacagaccaa ggagactgtt ccctaattta ttctcttggc tggttctctc attgaattat
 4261 cagaccocaa gaggagatat tggaaacagg tcccttcattg ccaagggctt ttctaagtta
 4321 atactgtgag cattgagccc ccattaaaaa tcttttttac ttcagaaaga attttacagg
 4381 ttaaaggga agaaatggtg ggaaactctc cccgtaatgc ttagccaact ttaaagtgtta
 4441 ccttcaata tccccattgg caactgcagc tgagatctta gagaggaaat ataaccgggtg
 4501 tgagatctag caatgcattt tgaatcttca ctccctacca ggctcttctt atttttaatc
 4561 tcttcacctc agaactagac atatggagag ctttaaaggc aagctggaag gcacattgtta
 4621 tcaattctac cttgtgctat acgtaggaga gatccaaaat ttggatgctt ctggagactc
 4681 ttagacatct tttcattgtt gtccattttt aaagttgatg attgctgga atattcacac
 4741 gcttaaaagc aatgggtgtga gttattaatg ggtaaaactaa gaagtgttat aggcaatgac

4801 ttgaaatggt ttttaaattg tatggattgt taagaattgt tgaaaaaaa tttttttttt
 4861 ttggacagct tcaaggagat gttagcaatt tcagatatac tagccagttt aggtatgact
 4921 ttggaagtgc agaaacagaa ggatactgtt agaaaatcct aacattgggtc tccgtgcatg
 4981 tgttcacacc tgggtctcact gcctttcctt cccacagacc tgagtgtgaa agactgagag
 5041 ttgaggagtt actttgtgga tcttgtccaa atttagttaa atgtggaagt caaccagacc
 5101 aatgatggaa ttaaattgtaa attccaagag ggctttcaca gtccacaggg ttcaaattgac
 5161 ttgggtaaca gaagttattc ttagcttacc tgttatgtga cagtgtttta cctgtccatt
 5221 tccaacccaa aagcctgtca gaaagcattc tttagagaaa accactttac atttgttgtt
 5281 aaactcctga tcgtactct taagaatata catgtatgta ttcataggaa catTTTTTct
 5341 caatatttgt atgattcgct tactgttatt gtgctgagtg agctcctgtg tgcttcagac
 5401 aaaaataaat gagactttgt gtttacgtta

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

1 ggatcctcta gggccccagc tcgctcgat ggagctctc ccgccgtgc ctcagtcctt
 61 cctgttctg ctgctgttgc ctgccaagcc cgcggcgggc gaggactggc agtgccccgc
 121 caccocctac gcggcctctc gcgactttga cgtgaagtac gtggtgccc gcttctccgc
 181 cggaggcctg gtacaggcca tggtagccta cgaggcgac agaaatgaga gtgctgtgtt
 241 tgtagccata cgcaatcgcc tgcattgtgt tgggcctgac ctgaagtctg tccagagcct
 301 ggccacgggc cctgctggag accctggctg ccagacgtgt gcagcctgtg gcccaggacc
 361 ccacggccct ccggtgaca cagacacaaa ggtgctgggt ctggatccc cgtgcctgc
 421 gctggctcag tgtggctcca gcctgcagg ccgctgcttc ctgcatgacc tagagcccca
 481 agggacagcc gtgcattctg cagcgccagc ctgctcttc tcagccacc ataaccggcc
 541 cgatgactgc ccgactgtg tggccagccc attgggcacc cgtgtaactg tggttgagca
 601 agggcaggcc tctattttct acgtggcatc ctcactggac gcagccgtgg ctggcagctt
 661 cagccacagc tcagtgtcta tcaggcgtct caaggctgac gcctcgggat tcgcaccggg
 721 ctttgtggcg ttgtcagtgc tgccaagca tcttgtctcc tacagtattg aatacgtgca
 781 cagcttccac acgggagcct tcgtatactt cctgactgta cagccggcca gcgtgacaga
 841 tgatcctagt gccctgcaca cagcctggc acggcttagc gccactgagc cagagttggg
 901 tgactatcgg gagctgggtc tcgactgcag atttgcctca aaacgcaggc gccggggggc
 961 ccagaaggc ggacagccct accctgtgct gcagggtggc cactccgctc cagtgggtgc
 1021 ccaacttgc actgagctga gcatcgccga gggccaggaa gtactatttg gggcttttgt
 1081 gactggcaag gatggtggtc ctggcgtggg ccccaactct gtcgtctgtg ccttccccat
 1141 tgacctgctg gacacactaa ttgatgaggg tgtggagcgc tgttgtgaat cccagtgcca
 1201 tccaggcctc cggcgaggcc tcgacttctt ccagtcgcc agtttttgcc ccaaccgcgc
 1261 tggcctggaa gccctcagcc ccaacaccag ctgccgccac ttccctctgc tggtcagtag
 1321 cagcttctca cgtgtggacc tattcaatgg cctgttggga ccagtacagg tcaactgcatt
 1381 gtatgtgaca cgccttgaca acgtcacagt ggcacacatg ggcacaatgg atgggcgtat
 1441 cctgcagggt gagctggtca ggtcactaaa ctacttgctg tatgtgtcca acttctcact
 1501 gggtagcagt gggcagccc tgcagcggga tgtcagtcgt cttggggacc acctactctt
 1561 tgcctctggg gaccaggtt tccaggtaac tatccagggc cctggctgcc gccacttctt
 1621 gacctgtggg cgttgccctaa gggcatggca tttcatgggc tgtggctggt gtgggaacat
 1681 gtgcggccag cagaaggagt gtccctggct ctggcaacag gaccactgcc cactaagct
 1741 tactgagttc cccccccaca gtggacctct aaggggcagt acaaggctga ccctgtgtgg
 1801 ctccaacttc taccttcacc cttctggtct ggtgcctgag ggaaccatc aggtcactgt
 1861 gggccaaagt ccctgccggc cactgcccaa ggacagctca aaactcagac cagtgcctcg
 1921 gaaagacttt gtagaggagt ttgagtgtga actggagccc ttgggcaccc aggcagtggtg
 1981 gcctaccaac gtcagctca cctgactaa catgccacc ggcaagcact tccgggtaga
 2041 cggcacctcc gtgctgagag gcttctcttt catggagcca gtgctgatag cagtgcaccc
 2101 cctctttggc ccacgggcag gaggcacctg tctactctt gaaggccaga gtctgtctgt
 2161 aggcaccagc cgggctgtgc tggatcaatg gactgagtg ctgctagcac gggctcagta

2221 ggggcagctt ttatgtgcca cccccctgg gggcacgggt gccagtgtcc cccttagcct
 2281 gcaggtgggg ggtgccagg tacctggttc ctggaccttc cagtacagag aagacctgt
 2341 cgtgctaagc atcagcccca actgtggcta catcaactcc cacatcacca tctgtggcca
 2401 gcatctaact tcagcatggc acttagtgct gtcattccat gacgggctta gggcagtgga
 2461 aagcaggtgt gagaggcagc ttccagagca gcagctgtgc cgccttcctg aatatgtggt
 2521 ccgagacccc cagggatggg tggcagggaa tctgagtgcc cgaggggatg gagctgctgg
 2581 ctttacactg cctggctttc gcttcctacc cccaccccat ccaccagtg ccaacctagt
 2641 tccactgaag cctgaggagc atgccattaa gtttgagtat attgggctgg gcgctgtggc
 2701 tgactgtgtg ggtatcaacg tgaccgtggg tggtagagag tgccagcacg agtccgggg
 2761 ggacatggtt gtctgcccc tgccccatc cctgcagctt ggccaggatg gtgccccatt
 2821 gcaggtctgc gtagatggtg aatgtcatat cctgggtaga gtgggtgggc cagggccaga
 2881 tgggggtccc cagagcacgc tccttgggtat cctgctgcct ttgctgctgc ttgtggctgc
 2941 actggcgact gcactggctt tcagctactg gtggcgagg aagcagctg ttcttctcc
 3001 caacctgaat gacctggcat ccctggacca gactgctgga gccacacccc tgccatttct
 3061 gtactcgggc tctgactaca gaagtggcct tgcactccct gccattgatg gtctggattc
 3121 caccacttgt gtccatggag catccttctc cgatagtga gatgaatcct gtgtgccact
 3181 gctgcggaaa gactccatcc agctaaggga cctggactct gcgctcttgg ctgaggtcaa
 3241 ggatgtgctg attcccatg agcgggtggg caccacagtg gaccagtgca ttggcaaagg
 3301 ccacttttga gttgtctacc acggagaata catagaccag gccagaatc gaatccaatg
 3361 tgccatcaag tcaactaagtc gcatcacaga gatgcagcag gtggaggcct tctctcgaga
 3421 ggggctgtct atgcgtggc tgaaccaccc gaatgtgctg gctctcattg gtatcatgtt
 3481 gccacctgag ggctgcccc atgtgtgctt gccctatatg tgccacgggt acctgtctca
 3541 gttcatccgc tcacctcagc ggaacccac cgtgaaggac ctcacagct ttggcctgca
 3601 ggtagccgc ggcatggagt acctggcaga gcagaagttt gtgcacaggg acctggctgc
 3661 gcggaactgc atgctggacg agtcattcac agtcaagggt gctgactttg gtttggccc
 3721 cgacatcctg gacagggagt actatagtgt tcaacagcat cgcacgctg gcctacctg
 3781 gaagtggatg gcgctggaga cctgcagac ctatagattt accaccaagt ctgagtgtgt
 3841 gtcatttggt gtgctgctgt gggaactgct gacacggggt gcccaccat accgccat
 3901 tgacctttt gaccttacc acttctggc ccagggtcgg cgcctgcccc agcctgagta
 3961 ttgcctgat tctctgtacc aagtgtgca gcaatgctg gaggcagacc cagcagtgcg
 4021 accacacttc agagtactag tgggggaggt ggagcagata gtgtctgcac tgcttgggga
 4081 ccattatgtg cagctgccag caacctacat gaacttgggc cccagcacct cgcagatgat
 4141 gaagtgtcgt ccagaacagc cgcagttctc acccatgcca gggaaatgtac gccggcccc
 4201 gccacttcca gagcctctc ggcctacttg acttagttct tgggctggac ctgcttagct
 4261 gccttgagct aaccccaagg ctgcctctgg gccatgccag gccagagcag tggccctcca
 4321 ccttggttct gccctttaac ttccagaggc aataggtaaa tgggcccatt aggtccctca
 4381 ctccacagag tgagccagtg agggcagtc tgcaacatgt atttatggag tgccgtgctgt
 4441 ggacctgtc ttctgggcac agtggactca gcagtacca caccaacact gaccttgaa
 4501 ccaataaagg aacaaatgac tattaagca caaaaaaaaa a

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

1 gcgctgcccc cctgtcccc acccccccac ccccgcgcc cgcctcgga cagtcctgc
 61 tcgcccgcgc gctgcagccc catctcctag cggcagcca ggccggagg gagcaggtc
 121 gcccagaggt aggtccagga cgggcgcaca gcagcagcc aggtggccg ggagagggag
 181 gaagaggatg gcagggccac gcccagccc atgggccagg ctgctcctgg cagccttgat
 241 cagcgtcagc ctctctggga ccttggcaaa ccgctgcaag aaggccccag tgaagagctg
 301 cacggagtgt gtccgtgtgg ataaggactg cgcctactgc acagacgaga tgttcaggga
 361 ccggcgctgc aacaccagc cggagctgct ggccgcgggc tgccagcggg agagcatcgt
 421 ggtcatggag agcagcttcc aaatcacaga ggagaccag attgacacca ccctgcggcg
 481 cagccagatg tcccccaag gctgcgggt ccgtctgcgg cccggtgagg agcggcattt
 541 tgagctggag gtgtttgagc cactggagag ccccgaggac ctgtacatcc tcatggactt
 601 ctccaactcc atgtccgat atctggacaa cctcaagaag atggggcaga acctggctcg
 661 ggtcctgagc cagctacca gcgactacac tattggattt ggcaagttt tggacaaagt

721 cagcgctccg cagacggaca tgaggcctga gaagctgaag gagccctggc ccaacagtga
 781 ccccccttc tccttcaaga acgtcatcag cctgacagaa gatgtggatg agttccggaa
 841 taaactgcag ggagagcgga tctcaggcaa cctggatgct cctgagggcg gcttcgatgc
 901 catcctgcag acagctgtgt gcacgaggga cattggctgg cgcccgga caacccacct
 961 gctgggtcttc tccaccgagt cagccttcca ctatgaggct gatggcgcca acgtgctggc
 1021 tggcatcatg agccgcaacg atgaacggtg ccacctggac accacgggca cctacacca
 1081 gtacaggaca caggactacc cgtcgggtgc caccctgggt cgctgctcg ccaagcacia
 1141 catcatcccc atctttgctg tcaccaacta ctctatagc tactacgaga agcttcacac
 1201 ctatttccct gtctctcac tgggggtgct gcaggaggac tcgtccaaca tcgtggagct
 1261 gctggaggag gccttcaatc ggatccgctc caacctggac atccgggccc tagacagccc
 1321 ccgaggcctt cggacagagg tcacctccaa gatgttccag aagacgagga ctgggtcctt
 1381 tcacatccgg cggggggaag tgggtatata ccaggtgcag ctgcccggcc ttgagcacgt
 1441 ggatgggacg cacgtgtgac agctgcccga ggaccagaag ggcaacatcc atctgaaacc
 1501 ttcccttctcc gacggcctca agatggacgc gggcatcatc tgtgatgtgt gacactcgga
 1561 gctgcaaaaa gaggtgcggt cagctcgctg cagcttcaac ggagacttcg tgtgcggaca
 1621 gtgtgtgtgc agcaggggct ggagtggcca gacctgcaac tgctccaccg gctctctgag
 1681 tgacattcag ccctgcctgc gggagggcga ggacaagccg tgctccggcc gtggggagtg
 1741 ccagtgcggg cactgtgtgt gctacggcga aggcgctac gagggtcagt tctgcgagta
 1801 tgacaacttc cagtgtcccc gcacttccgg gtctctctgc aatgaccgag gacgtgtctc
 1861 catgggcccag tgtgtgtgtg agcctgggtg gacaggccca agctgtgact gtccctcag
 1921 caatgccacc tgcacgaca gcaatggggg catctgtaat ggacgtggcc actgtgagtg
 1981 tggccgctgc cactgccacc agcagtcgct ctacacggac accatctgcg agatcaacta
 2041 ctccggcgatc caccggggcc tctgcgagga cctacgctcc tgctgcagtg gccaggcggtg
 2101 gggcaccggc gagaagaagg ggcgcacgtg tgaggaatgc aacttcaagg tcaagatggg
 2161 ggacgagctt aagagagccg aggaggtggt ggtgcgtgc tccttccggg acgaggtatga
 2221 cgactgcacc tacagctaca ccatggaagg tgacggcgcc cctgggcccc acagactgt
 2281 cctggtgcac aagaagaagg actgcctcc gggtccttc tgggtggtca tccccctgct
 2341 cctcctctc ctgcgcctcc tggccctgct actgctgcta tgctggaagt actgtgctg
 2401 ctgcaaggcc tgccctggcac ttctcccgct ctgcaaccga ggtcacatgg tgggctttaa
 2461 ggaagaccac tacatgctgc gggagaacct gatggcctct gaccttgg acacgcccac
 2521 gctgcgcagc gggaacctca agggcctgta cgtggctcgc tggaaaggtca ccaacaacat
 2581 gcagcggcct ggctttgcc ctcagtccgc cagcatcaac cccacagagc tgggtgccta
 2641 cgggctgtcc ttgcgcctgg ccgcctttg caccgagaac ctgctgaagc ctgacactcg
 2701 ggagtgcgcc cagctgcgcc aggaggtgga ggagaacctg aacgaggtct acaggcagat
 2761 ctccggtgta cacaagctcc agcagaccaa gttccggcag cagcccaatg ccgggaaaaa
 2821 gcaagaccac accattgtgg acacagtgtc gatggcgccc cgctcggcca agccggccct
 2881 gctgaagctt acagagaagc aggtggaaca gagggccttc cacgacctca aggtggcccc
 2941 cggctactac accctcactg cagaccagga cgcccggggc atgggtggagt tccaggagg
 3001 cgtggagctg gtggacgtac ggggtgcccct ctttatccgg cctgaggatg acgacgagaa
 3061 gcagctgctg gtggaggcca tcgacgtgcc cgcaggcact gccacctcg gccgcgcct
 3121 ggtaaacatc accatcatca aggagcaagc cagagacgtg gtgtcctttg agcagcctga
 3181 gttctcggtc agcccgggg accaggtggc ccgcatccct gtcacccggc gtgtcctgga
 3241 cggcggggag tcccaggtct cctaccgcac acaggatggc accgcgcagg gcaaccggga
 3301 ctacatcccc gtggagggtg agctgctgtt ccagcctggg gaggcctgga aagagctgca
 3361 ggtgaagctc ctggagctgc aagaagttga ctccctcctg cggggcgccc aggtccgcg
 3421 tttccacgtc cagctcagca accctaagtt tggggccccc ctggggccag cccactccac
 3481 caccatcatc atcagggacc cagatgaact ggaccggagc ttcacgagtc agatgttgtc
 3541 atcacagcca cccctcagc gcgacctggg cgccccgcag aaccccaatg ctaaggccgc
 3601 tgggtccagg aagatccatt tcaactggct gcccccttct ggcaagccaa tggggtacag
 3661 ggtaaagtac tggattcagg gtgactccga atccgaagc cacctgctcg acagcaaggt
 3721 gccctcagtg gagctcacca acctgtacc gtattgcgac tatgatga aggtgtgcg
 3781 ctacggggct caggggcagg gacctacag ctccctgggt tcctgcccga cccaccagga
 3841 agtgcacagc gagccagggc gtctggcctt caatgtctgc tcctccacgg tgaccagct
 3901 gagctgggct gagccggctg agaccaacgg tgagatcaca gcctacgag tctgctatgg
 3961 cctggtcaac gatgacaacc gacctattgg gcccatgaag aaagtgtctg ttgacaaccc
 4021 taagaaccgg atgctgctta ttgagaacct tcgggagtc cagccctacc gctacacgg
 4081 gaaggcgccg aacggggccg gctggggccc tgagcgggag gccatcatca acctggccac
 4141 ccagcccaag aggcccatgt ccatcccat catccctgac atccctatcg tggacgccc

```

4201 gagcggggag gactacgaca gcttccttat gtacagcgat gacgttctac gctctccatc
4261 gggcagccag aggccagcg tctccgatga cactggctgc ggctggaagt tcgagcccct
4321 gctgggggag gagctggacc tgcggcgctg cactggcggt ctgcccccg agctcatccc
4381 gcgcctgtcg gccagcagcg ggcgctcctc cgacgccgag gcgccccacg ggcgcccgga
4441 cgacggcggc gcggggcgga agggcggcag cctgccccgc agtgcgacac ccggggcccc
4501 cggagagcac ctggtgaatg gccggatgga ctttgccttc ccgggcagca ccaactccct
4561 gcacaggatg accacgacca gtgctgctgc ctatggcacc cactgagcc cacacgtgoc
4621 ccaccgctg ctaagcacat cctccaccct cacacgggac tacaactcac tgaccgctc
4681 agaactca cactcgacca cactgccag ggactactcc accctcacct ccgtctctc
4741 ccacgactct cgcctgactg ctggtgtgcc cgacacgcc acccgctgg tgtctctgc
4801 cctggggccc acatctctca gactgagctg gcaggagccg cgggtgcgagc ggccgctgca
4861 gggctacagt gtggagtacc agctgctgaa cggcggtgag ctgcatcgcc tcaacatccc
4921 caaccctgcc cagacctcgg tgggtgggga agacctcctg cccaaccact cctacgtgtt
4981 ccgctgtcgg gccagagcc aggaaggctg gggccgagag cgtgagggtg tcatcaccat
5041 tgaatcccag gtgcacccgc agagccact gtgtccctg ccaggctccg ccttcactt
5101 gagcactccc agtgccccag gccgctggt gttcactgcc ctgagcccag actcgctgca
5161 gctgagctgg gagcggccac ggaggcccaa tggggatata gtcggctacc tgggtgacctg
5221 tgagatggcc caaggaggag gccagccac cgcattccgg gtggatggag acagcccga
5281 gagccgctg accgtgccgg gcctcagcga gaacgtgcc tacaagttca aggtgcaggc
5341 caggaccact gagggcttcg gccagagcg cgagggcac atcaccatag agtcccagga
5401 tggaggacc ttcccgagc tggcgagccg tgcgggctc ttccagcacc cgctgcaaag
5461 cgagtacagc agcatcacca ccaccacac cagcgccacc gagcccttcc tagtgatgg
5521 gctgacctg ggggcccagc acctggaggc agggcgctcc ctcaccggc atgtgacca
5581 ggagtgtgt agccggacac tgaccaccag cggaaacctt agcaccaca tggaccaaca
5641 gttcttccaa acttgaccgc acctgcccc acccccgcca cgtccacta ggcctctcc
5701 cgactcctc cccggagcct cctcagctac tccatcctg caccctggg gggccagccc
5761 acccgcatgc acagagcagg ggctaggtgt ctctgggag gcatgaaggg ggcaaggctc
5821 gtcctctgtg ggcacaaacc tatttgtaac caaagagctg ggagcagcac aaggaccag
5881 cctttgttct gcacttaata aatggtttg ctactgctaa

```

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

```

1 ggggtgggaa gcttagagac cggtagaggga gcagagctgg ggcgcctgtg tacagggata
61 gagcccgccg gcagcagggc gcggcttccc tttcccgggg cctggggccg caatcagggtg
121 gagtcgagag gccggaggag gggcaggagg aaggggtgctg gtcgcgatcc ggaccggag
181 ccagcgcgga gcacctgcgc ccgcggtgta cacttctgct cgcagtttgt tcgcagttta
241 ctgcacacac agtttcccc accgcgcttt ggattagtgt gatctcagct caaggcaaag
301 gtgggatac atggcatcta tctgggttgg acaccgagga acagtaagag attatccaga
361 ctttagccca tcagtggatg ctgaagctat tcagaaagca atcagaggaa ttggaaactga
421 tgagaaaatg ctcatcagca ttctgactga gaggtcaaat gcacagcggc agctgattgt
481 taaggaatat caagcagcat atggaaagga gctgaaagat gacttgaagg gtgatctctc
541 tggccacttt gagcatctca tgggtggcct agtgactcca ccagcagctt ttgatgaaa
601 gcagctaaag aaatccatga agggcgcggg aacaaacgaa gatgccttga ttgaaatctt
661 aactaccagg acaagcaggc aaatgaagga tatctctcaa gcctattata cagtatacaa
721 gaagagtctt ggagatgaca ttagttccga aacatctggt gacttccgga agctctgtt
781 gactttggca gatggcagaa gagatgaaa tctgaaagtg gatgagcatc tggccaaaca
841 agatgcccag attctctata aagctgggtga gaacagatgg ggcacggatg aagacaaatt
901 cactgagatc ctgtgtttaa ggagctttcc tcaattaaaa ctaacatttg atgaatacag
961 aaatatcagc caaaaggaca ttgtggacag cataaaagga gaattatctg ggcattttga
1021 agacttactg ttggccatag ttaattgtgt gaggaacacg ccggcctttt tagccgaaag
1081 actgcatcga gccttgaagg gtatttgaac tgatgagttt actctgaacc gaataatggt
1141 gtccagatca gaaattgacc ttttggacat tcgaacagag ttcaagaagc attatggcta
1201 ttccctatat tcagcaatta aatcgatac ttctggagac tatgaaatca cactcttaaa
1261 aatctgtggt ggagatgact gaaccaagaa gataatctcc aaagggtccac gatgggcttt
1321 cccaacagct ccaccttact tcttctcata ctatttaaga gaacaagcaa atataaacag
1381 caacttgtgt tcttaacagg aattttcatt gttctataac aacaacaaca aaagcgatta
1441 ttattttaga gcatctcatt tataatgtag cagctcataa atgaaattga aaatggtatt
1501 aaagatctgc aactactatc caacttatat ttctgctttc aaagttaaga atctttatag
1561 ttctactcca ttaaatataa agcaagataa taaaaattgt tgcttttgtt aaaagtaaaa

```

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

```

1 tgcagactga tatggattca ccaactgctaa cacctcctgg ttggaactac aggaatagaa
61 ctggaaaggg aaaaaaggca gcattcacca catcccaatc ctgaatccaa gagtctaaga
121 tagtccccca ctcctatctc aggcttagag gattagatta atctcctgga ggggaagactc
181 ttcccttgaaa cttttttttt tatctgcctg tagctattgg gataattcgg gaaatccaca
241 gggacagttc aagtcattctt tgctctctac tttctgttgc actctcagcc ttgttctctt
301 tttagaaact gcatggtaac tattatatag ctaaagaaga gcattctgac ctctgccctg
361 ggacttcctg gatcctcctc ttcttataaa tacaagggca gagctgggat cccgggggagc
421 caggaagcag tgagcccagg agtcctcggc cagccctgcc tgcccaccag gaggatgaag
481 gtctccgtgg ctgccctctc ctgccctcatg cttgttgctg tccttggtac ccaggcccag
541 ttcataaatg atgcagagac agagttaatg atgtcaaagc ttccactgga aaatccagta
601 gttctgaaca gctttcactt tgctgctgac tgctgcacct cctacatctc acaaagcatc
661 ccgtgttcac tcatgaaaag ttattttgaa acgagcagcg agtgctccaa gccagggtgc
721 atattcctca ccaagaaggg gcggcaagtc tgtgccaaac ccagtgggtc gggagttcag
781 gattgcatga aaaagctgaa gccctactca atataataat aaagagacaa aagaggccag
841 ccaccacact ccaacacctc ctgtgagttt cttgggtctga aatacttaaa aaatatatat
901 attgtgtgtg ctggtaatga aagtaatgca tctaataaag agtattcaat ttttt

```

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

```

1 cgggggggta ctgtgcgagc cctcaaggag gtggctgttc ttagctgga gagtcctgtg
61 ggtggcagga ctgaacttga acaccagaaa caacccccaa gccttgtgac ctgggaggca
121 ggaggcgggt ctgtctccct gggacttggg tggctgagcc gaggtactcg ggaccctgtc
181 ccgcgcatgg cagagtggct cctcacagcc tgaagctcat ccttctgcac gggccagcca
241 ggccagcaca gaggcaccag ggcagcagtg cacacaggtc cccggggacc ccaccatgtg
301 gagcggatgg tggtgtggc ccctgttgcc cgtctgcact gcagacttct ttcgggacga
361 ggcagagagg atcatgaggg actcccctgt cattgatggg cacaatgacc tcccctggca
421 gctgtgggat atgttcaaca accggctgca ggacgagagg gccaacctga ccaccttggc
481 cggcacacac accaacatcc ccaagctgag ggccggcttt gtgggaggcc agttctgtgc
541 cgtgtacacg ccctgcgaca cccagaacaa agacgccgtg cggaggagcg tggagcagat
601 ggacgtggtc caccgcatgt gccggatgta cccggagacc ttctgtatg tcaccagcag
661 tgcaggcatt cggcaggcct tccgggaagg gaaggtggcc agcctgatcg gcgtggaggg
721 cggccactcc attgacagca gtttggcggt cctgcgggca ctctatcagc tgggcatgcg
781 gtacctgacc ctcaccacac gctgcaaac gccttgggct gacaactggc tgggtggacac
841 gggagacagc gagccccaga gccaaaggct gtcacccttt gggcagcgtg tgggtgaagga
901 gctgaaccgt ctgggggtcc tcatcgactt ggctcacgtg tctgtggcca ccatgaaggc
961 caccctgcag ctgtccagag ccccggtcat cttcagccac tcctcggcct acagcgtgtg
1021 cgcaagccgg cgcaacgtgc ctgacgacgt cctgaggctg gtgaacaga cagacagcct
1081 ggtgatgggt aacttctaca acaattacat ttctgcacc aacaaggcca acctgtacca
1141 agtgggccgac catctggatc acatcaagga ggtggcagga gccagagccg tgggttttgg
1201 tggggacttt gatgggtgtc caagggtccc tgaggggctg gaggacgtct ccaagtatcc
1261 agacctgatc gctgagctgc tcaggaggaa ctggacggag gcggaggtoa agggcgact
1321 ggctgacaac ctgctgaggg tcttcgaggg tgtggaacag gccagcaacc tcacacaggc
1381 tcccaggagg gagcccatcc cgttggaaca gctgggtggc tcctgcagga cccattacgg
1441 ctactcctct ggggcttcca gcctccatcg ccaactgggg ctctgtctgg cctccctcgc

```

```

1501 tcccctgtgc ctctgtctgt ctctcctgtg aaacctggga gaccagagtc ccctttaggg
1561 tccccggagc tccgggaaga cccgcccac ccaggactcc agatgccagg agccctgctg
1621 cccacatgca aggaccagca tctcctgaga ggacgcctgg gcttacctgg ggggcaggat
1681 gcctggggac agttcaggac acacacacag taggcccga ataaaagcaa caccctt

```

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

1 agccatggca ggccccgat acccagtttc agtgcaaggg gcagccctgg tgcagatcaa
 61 gaggtctcaa acgttttgct tctctgtgcg ctgggtcagac ggcagcgaca ccttcgtgcg
 121 caggagttag gacgaattca ggcagctcaa gaagaccctc aaggagacct tccccgtgga
 181 ggcgggcctg ctgcgagat ctgaccgctg tctcccaaag cttctcgatg caccactggt
 241 ggagcgctg gggcgacga gccgcggcct ggcgcgctg cagctgttgg aaacctattc
 301 tcggaggctg ctggcgactg cagagcgctg ggcacggagc ccgacgatca ctggcttctt
 361 cgaccgcaa cccctggacc tggagcccg cgtgccaccc ggcagccggg tgatcctgcc
 421 caccocagag gagcagcctc tttctcgcg tgogggccgc ctctccatcc acagtctgga
 481 ggctcagagc ctgctgctgc tgcagccctt ctgtacccag gacacgggg ataggccttt
 541 tcaggcgag gcccaggaga gcctggacgt gctgctgctg caccctcag gctggtggct
 601 ggtggagaac gaagaccggc agaccgctg gtttcagcg ccctacctgg aggagggcg
 661 cccggggcaa ggccgggagg gaggccgctc cctaggagc agcgggtccc agttctgtgc
 721 ttcgcgcgc tacgagagca gccgcgcaga tgagctgtcc gtgcccggg gggcgcgct
 781 gcgctgttg gaaacgtcag acccgggctg gtggctatgc aggtacggcg accggggggg
 841 cctactcccc gcggtgctgc tgcggccgga agggctgggc gctctcctga gcgggacggg
 901 gttccgtgga ggagacgacc cggcggtga ggcggggg ttcctgaac cctcccaggc
 961 caccgcccct ccccccaccg tgcccaccg accttcgcc ggcccatcc agagccgctg
 1021 ctgcaaccgt acacgcagg cctggagcg gcgccacgg cgccaggcc gccctcaggg
 1081 gtgctggac tctgtgccc accccacgac ggagcagtga gcgagggat cc

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 actctccttc
 61 tttgggtctg gctgaagttg aggatctctt actctctagg ccacggaaatt aaccggagca
 121 ggcatggagg cctctgctct cacctcatca gcagtaccca gtgtggccaa agtgggtcagg
 181 gtggcctctg gctctgccgt agttttgccc ctggccagga ttgctacagt tgtgattgga
 241 ggagttgtgg ctgtgcccct ggtgctcagt gccatgggct tcaactgcgc gggaaatgcc
 301 tctctctcca tagcagccaa gatgatgtcc gcggcgcca ttgccaatgg ggggtggagt
 361 gcctcgggca gccttgtggc tactctgcag tcaactgggag caactggact ctccggattg
 421 accaagttca tcctgggctc cattgggtct gccattggcg ctgtcattgc gaggttctac
 481 tagctccttg cccctcgccc tgcagagaag agaaccatgc caggggagaa ggcacccagc
 541 catctgacc cagcgaggag ccaactatcc caaatatacc tggggtgaaa tataccaaat
 601 tctgcatctc cagaggaaaa taagaaataa agatgaattg ttgcaactct 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 acctctgggc agagaaacaa agctctatat gcacagccca gcaaagagca gcacacagct
 61 gaaagaaaaa ctcagaagac agagctgaaa aagaaaactg gtgatggatc tcattccaaa

```

121 ctttgccatg gaaacatggg ttcttggtgc taccagcctg gtactcctct atatttatgg
181 gacccattca cataaacttt ttaagaagct gggaattcct gggccaaccc ctctgccttt
241 tctgggaact attttgttct accttagggg tctttggaat tttgacagag aatgtaatga
301 aaaatacggg gaaatgtggg ggctgtatga ggggcaacag cccatgctgg tcatcatgga
361 tcccgcacatg atcaaaacag tgtagtgaa agaattgtac tctgtcttca caaaccagat
421 gccttttaggt ccaatgggat ttctgaaaag tgccttaagt tttgctgaag atgaagaatg
481 gaagagaata cgaacattgc tatctccagc ttccaccagt gtaaaattca aggaaatggt
541 ccccatcatt tcccaatgtg gagatatgtt ggtgagaagc ctgaggcagg aagcagagaa
601 cagcaagtcc atcaacttga aagatttctt tggggcctac accatggatg taatcactgg
661 cacattattt ggagtgaact tggattctct caacaatcca caagatccct ttctgaaaaa
721 tatgaagaag cttttaaaat tggatttttt ggatcccttt ttactcttaa tatcactctt
781 tccattttctt accccagttt ttgaagccct aaatatcggt ttgtttccaa aagatgttac
841 ccattttttta aaaaattcca ttgaaaggat gaaagaaagt cgcctcaaa ataaacaaaa
901 gcatcgagta gatttctttc aacagatgat cgactcccag aattccaaag aaacaaagtc
961 ccataaagct ctgtctgatc tggagcttgt ggcccagtc attatcatca tttttgctgc
1021 ctatgacaca actagcacca ctctccctt cattatgtat gaactggcca ctccacctga
1081 tgtccagcag aaactgcagg aggagattga cgcagtttta cccaataagg cacctgtcac
1141 ctacgatgcc ctggtacaga tggagtacat tgacatgggt gtgaatgaaa cgctcagatt
1201 attcccagtt gtttagtagg ttacgagagt ctgcaagaaa gatattgaaa tcaatggagt
1261 gttcattccc aaagggttag cagtgtatgt tccaatctat gctcttcacc atgacccaaa
1321 gtactggaca gagcctgaga agttctgccc tgaaagggtc agtaagaaga acaaggacag
1381 catagatctt tacagataca taccttttgg agctggacct cgaaactgca ttggcatgag
1441 gtttgctctc acaaacataa aacttgctgt cattagagca ctgcagaact tctccttcaa
1501 accttgtaaa gagactcaga tcccactgaa attagacaat ctaccaattc ttcaaccaga
1561 aaaacctatt gttctaaaag tgcacttaag agatgggatt acaagtggac cctgactttc
1621 cctaaggact tccactttgt tcaagaaagc tgtatcccag aacactagac acttcaaatt
1681 gttttgtgaa taaaactcag aaatgaagat gagcttaatt aacctagtat actgggtgaa
1741 taattagaaa ttctctacat tcattgagct ctcatgtctt gggtagagta ttacacgttg
1801 catactacaa agcagggtgac aaatcaatgc caaataagta cagtcattct ctctagttct
1861 cataagacta tctccccgcc acctatagtt agtaccctca agtcctcctg agctgtgatc
1921 agagaataaa catttctcaa caattttacc aacaattttt aatgaaaagg aaaattatac
1981 ttgtgattct cgtagtgaac tttatccatt atgttccatt tgtgatattc tataataagt
2041 attatattga gaaagtcaac aagcacctct ttacaaaact gttatctgat gtcttctctg
2101 atattaagga tgaatctaca gaattagatc aataaggatc aacaaataaa tatttttggg
2161 catt

```

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

```

1 gtggcggtt cgcccgag tccagaggca ggcgagcagc tcggtcgccc ccaccggccc
61 catggcagcc cccggcgccc cagctgagta cggctacatc cggaccgtec tgggccagca
121 gatcctggga caactggaca gctccagcct ggcgctgccc tccgaggcca agctgaagct
181 ggcggggagc agcggccgag gggccagac agtcaagagc ctgcggatec aggagcaggt
241 gcagcagacc ctgcccggga agggccgag ctccgtgggc aacggaaatc ttaccgaaac
301 cagcagtggt cctgagtatg totacaacct acacttgggt gaaaatgatt ttgttgagg
361 ccgttccccct gttcctaaaa cctatgacat gctaaaggct ggcacaactg ccacttatga
421 aggtcgctgg ggaagaggaa cagcacagta cagctcccag aagtcctgtg aagaaaggtc
481 cttgaggcat cctctgagga gactggagat ttctcctgac agcagcccg agagggtca
541 ctacacgcac agcgattacc agtacagcca gagaagccag gctgggcaca ccctgcacca
601 ccaagaaagc aggcgggccc ccctcctagt gccaccgaga tatgctcgtt ccgagatcgt
661 gggggtcagc cgtgctggca ccacaagcag gcagcgccac tttgacacat accacagaca
721 gtaccagcat ggtctgttta gcgacacgt ttttgacagc atccctgcca acccgccct
781 gctcacgtac cccaggccag ggaccagccg cagcatgggc aacctcttgg agaaggagaa
841 ctacctgacg gcagggtca ctgtcgggca ggtcaggccg ctggtgcccc tgcagccgt
901 cactcagaac agggcttcca ggtcctcctg gcatcagagc tccttcaca gcaccgcac
961 gctgagggaa gctgggcccc gtgtcgccgt ggattccagc gggaggagag cgcacttgac

```

```

1021 tgtcggccag gcggccgcag ggggaagtgg gaatctgctc actgagagaa gcactttcac
1081 tgactcccag ctggggaatg cagacatgga gatgactctg gagcgagcag tgagtatgct
1141 cgaggcagac cacatgccgc catccaggat ttctgctgca gctactttca tacagcacga
1201 gtgcttccag aaatctgaag ctcggaagag ggttaaccag cttcgtggca tccccaagct
1261 tctgcagctc ctaaaagtgc agaataaga cgttcagcga gctgtgtgtg gggccttgag
1321 aaacttagta ttgaagaca atgacaacaa attggagggtg gctgaactaa atgggggtacc
1381 tcggctgctc caggtgctga agcaaacccag agacttgag actaaaaaac aaataacaga
1441 ccatacagtc aatttaagaa gtaggaatgg ctggccgggc gcggtggctc acgcctgtaa
1501 tcccagcact ttgggaggcc aaggcgggag gatcacgagg tcaggagtgc gagaccagcc
1561 tgaccaacat ggtttgctgt ggaatttgct atctaagac aaactcaaga atctcatgat
1621 aacagaagca ttgcttacgc tgacggagaa tatcatcatc cctttttctg ggtggcctga
1681 aggagactac ccaaaagcaa atggtttgct cgattttgac atattctaca acgtcactgg
1741 atgcctaaga aacatgagtt ctgctggcgc tgatgggaga aaagcgatga gaagatgtga
1801 cggactcatt gactcactgg tccattatgt cagaggaacc attgcagatt accagccaga
1861 tgacaaggcc acggagaatt gtgtgtgcat tcttcataac ctctcctacc agctggaggc
1921 agagctccca gagaaatatt cccagaatat ctatattcaa aaccggaata tccagactga
1981 caacaacaaa agtattggat gttttggcag tcgaagcagg aaagtaaaag agcaatacca
2041 ggacgtgccg atgccggagg aaaagagcaa ccccaagggc gtggagtggc tgtggcattc
2101 cattgttata aggatgtatc tgccttgat cgccaaaagt gtccgcaact acacacaaga
2161 agcatcctta ggagctctgc agaaccctac ggccggaagt ggaccaatgc cgacatcagt
2221 ggctcagaca gttgtccaga aggaaagtgg cctgcagcac acccgaaaga tgcgtcatgt
2281 tgggtgacca agtgtgaaaa agacagccat ctgctgctg aggaatctgt cccggaatct
2341 ttctctgcag aatgaaattg ccaagaaac tctcctgat ttggtttcca tcatctctga
2401 cacagtcccg agtactgacc ttctcattga aactacagcc tctgctgtt acacattgaa
2461 caacataatc caaaacagtt accagaatgc acgcgacct ctaaacaccg ggggcatcca
2521 gaaaattatg gccattatgt caggcgatgc ctatgcctcc aacaaagcaa gtaaagctgc
2581 ttccgtcctt ctgtattctc tgtgggcaca cacggaactg catcatgcct acaagaaggc
2641 tcagtttaag aagacagatt ttgtcaacag ccggactgcc aaagcctacc actcccttaa
2701 agactgagga aaatgacaaa gtattctcgg ctgcaaaaat ccccaaagga aaacacctat
2761 ttttctacta cccagcccaa gaaacctcaa aagcatgcct tgtttctatc cttctctatt
2821 tccgtggctc cctgaatcca gaaaacaaat agaacataat tttatgagtc ttccagaaga
2881 cctttgcaag tttgccacca gtatagaccg gccacaggct cgacaaatg tggctttgt
2941 tattagggtc tatggtacat ggcttctctg aatcaaaatg tgaattcatg tggaaggagc
3001 attaatccaa taaataagga aagaagctgt tgcattactg ggattttaaa agtttgattt
3061 acattttatat tctttttctg gttcccatgt tttgtcactc atgtgcacat tgcctcgcca
3121 ttgggcctcc agtgtattgt tctgcagtgt tgaacagaa tggaaatgac aagaaatctc
3181 tgcagttatc caggagaaag tataatggca aaattattgg tttctttctt tactttgtgc
3241 ttgtttttat ccccttgggt tgtttttctc tgatttttaa ataaacttaa gaaatttaga
3301 ttacagagta tgcatgactg taagaaaaag aaattgagag gaagtgatca tagcaaatca
3361 aagaagtctt ttccctccag aacttaaaag aaaaataaaa ataaataaat aaataaaatc
3421 ttttccacag agaaaggcaa ctgtgatgat aaaaattaac gttcccccaa acactgagtc
3481 aatgagattt ttctcaggag atactttacc tataacaacg ccgttaaatc caaatctctt
3541 ctaaacgatg gcattctatg taatgccttt cctggacttt tttggccact gccctggact
3601 agtgaaagaa tggactctat ctttatctgc aagaggaact aaggccttct atcagactgc
3661 ctggccagcc tggggcactg aaaatacggc tcatgttaat gagttacatt atcagccagc
3721 ccagccttgc ccaccattta agaaatatca cagagccact agatctcata tgatcttctt
3781 caagccatta ttttaactca agaaaactct agagaagaaa agtgaaagag tcatgttgaa
3841 gaagatgtaa gaatgtgtca agaccatcca gaaatgatat gagaaatact gatattttta
3901 atgggttgaca tcatccagcg aaatgaatct acattaaatg ttgttttaac tgcgctatga
3961 ttaaaaccat tcatatagag ttagtcttta caactactat tctgttattt ttttttttaa
4021 tctgacaaca tttgtcctaa gtaagataag caaaaaaatt cttcaactcc ttttggcaag
4081 aaaactgtaa cagaaaaata attttgaatg tgtacttaag tctttattat atttgaagca
4141 attttttttc aatttttaaa gctgaatgaa gacaacttag gttgctaacc tagttcaaaa
4201 tgaaattatt tagataccaa ttttttaaat actggagaga atttatatgt ctttttccag
4261 agttctgatg ataagcattt ggagtgcatt tattcctcca gataataaat gtgtgttcag
4321 aactttttgt gttttttaag gcattaataa agccttcgat aatattaaat acaaaatgaa

```

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, HEPH, 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, HEPH, 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, HEPH, 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.

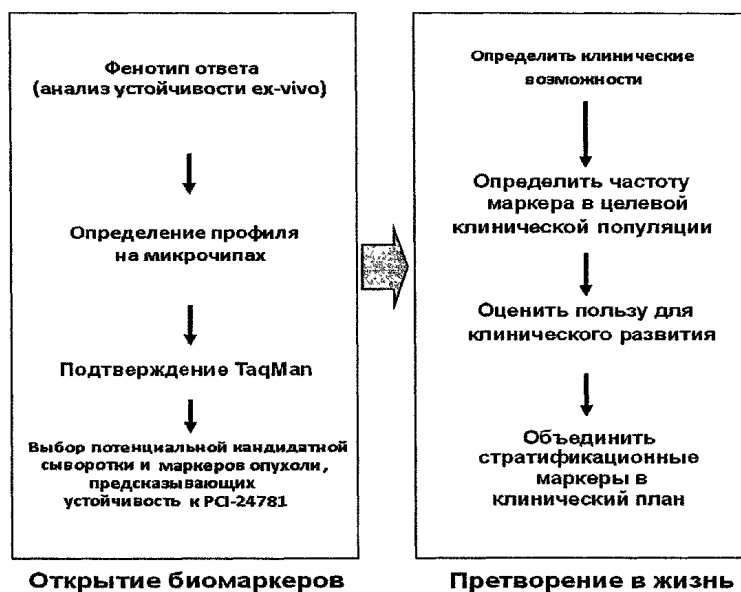
12. Способ по любому из пп.1-11, где указанные первый или второй набор пороговых значений уровней экспрессии для биомаркерных генов получены из раковых клеток, для которых ранее определили, что они устойчивы к соединению-ингибитору HDAC, и возможно где вероятность эффективного лечения рака выше, если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

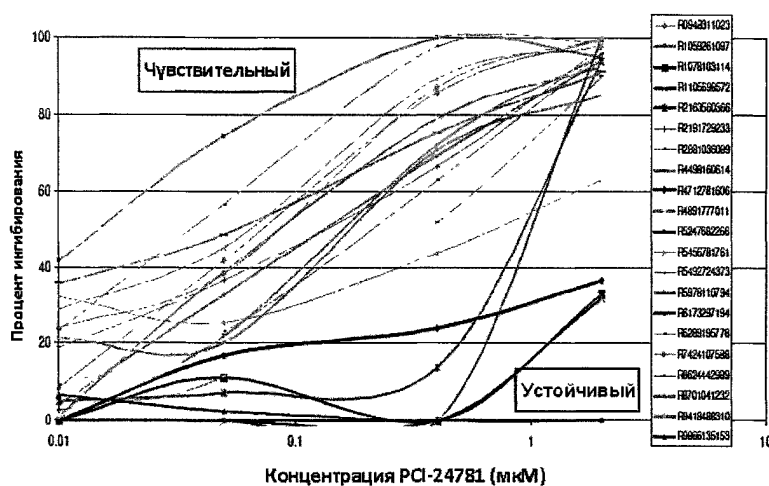
14. Способ по любому из пп.1-11, где указанные первый или второй набор пороговых значений уровней экспрессии для биомаркерных генов получены из раковых клеток, для которых ранее определили, что они чувствительны к соединению-ингибитору HDAC.

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.

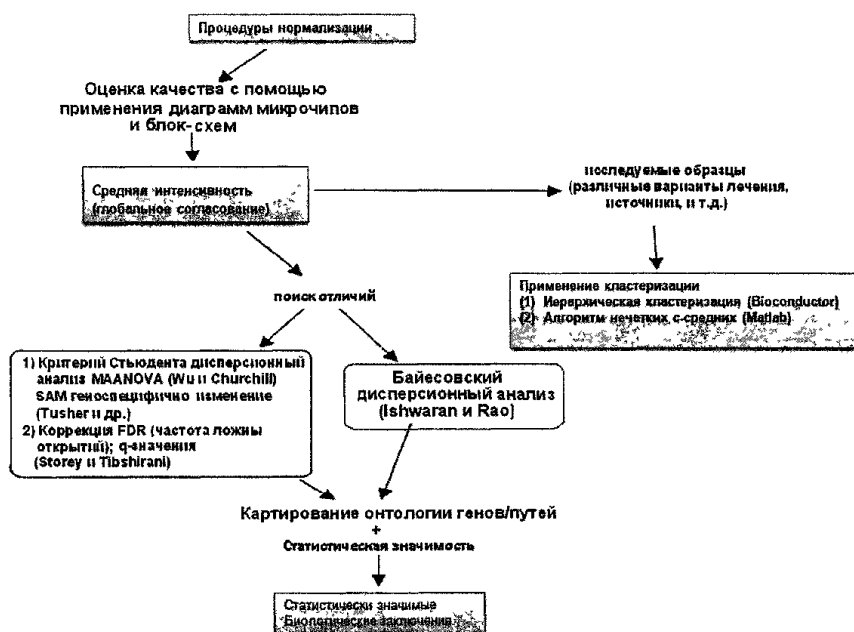
16. Чип для гибридизации нуклеиновых кислот, включающий нуклеиновокислотные зонды, которые гибридизуются в очень жестких условиях гибридизации с нуклеиновыми кислотами не более четырех-пятидесяти биомаркерных генов, где по меньшей мере четыре биомаркерных гена выбраны из PTPN3, ABCC3, SARG, PPAP2C, NPDC1, CTEN, RAB25, 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.



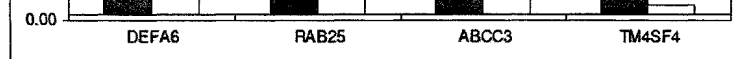
Фиг. 1

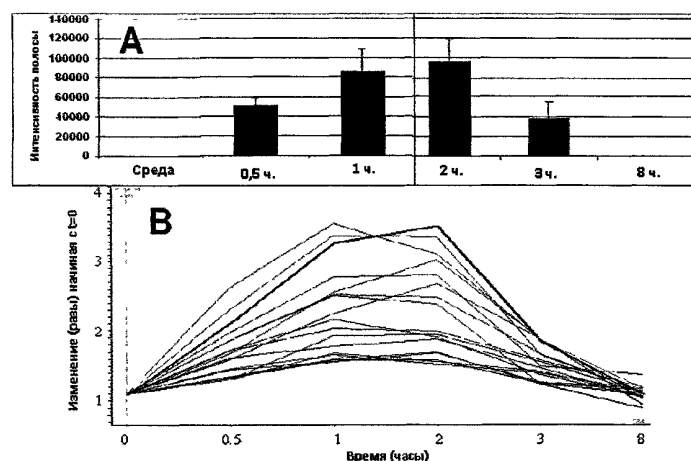


Фиг. 2

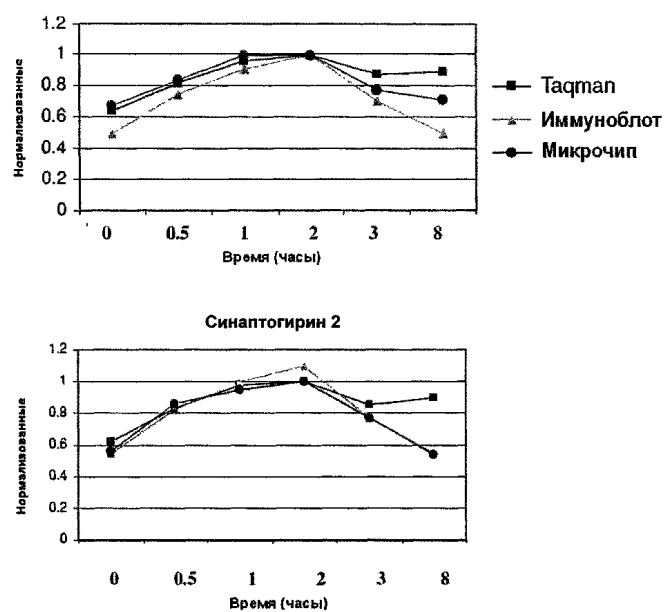


Фиг. 3

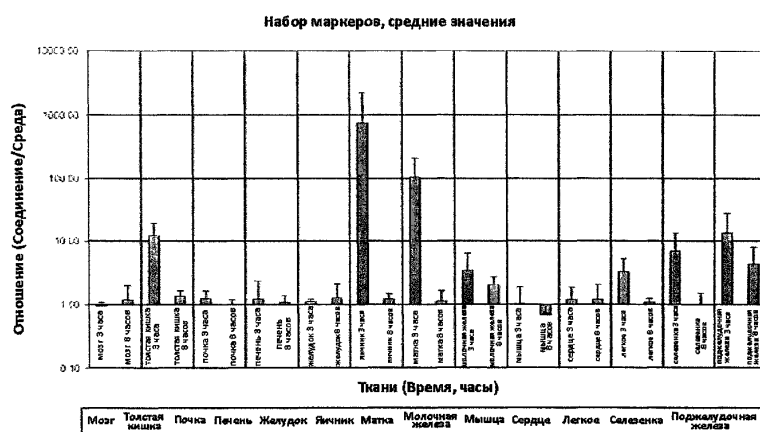




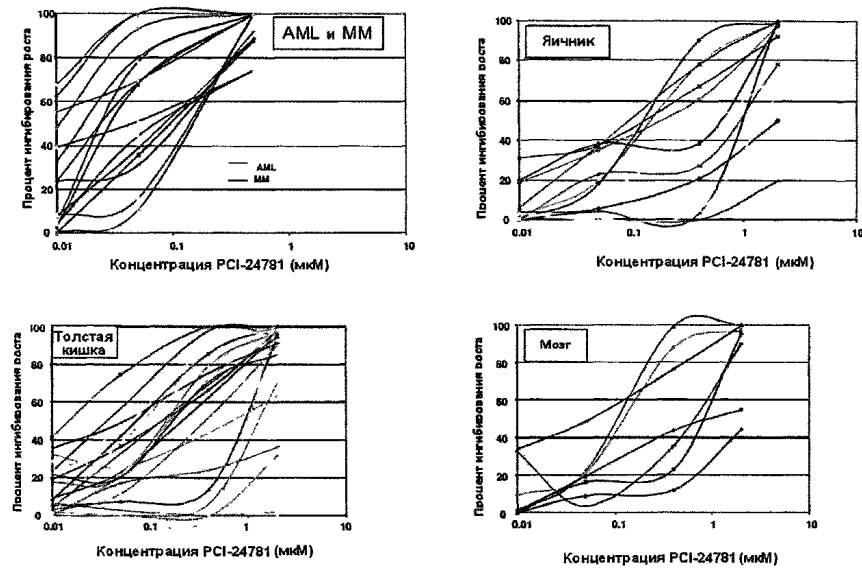
Фиг. 7



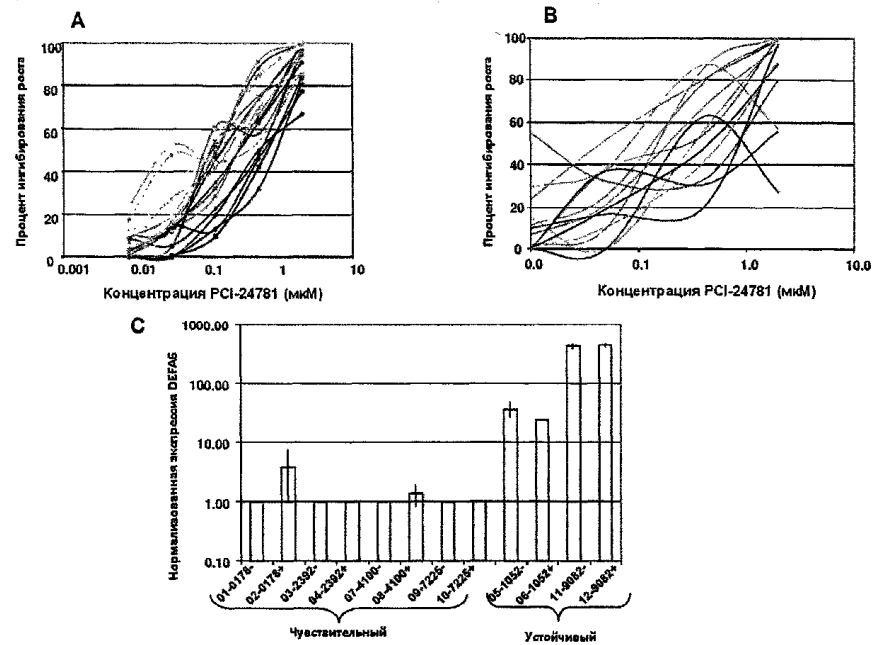
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

