(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201792682 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.08.31

(22) Дата подачи заявки
2013.10.11

(51) Int. Cl. ***A61K 47/48*** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПИРРОЛБЕНЗОДИАЗЕПИНЫ И ИХ КОНЪЮГАТЫ

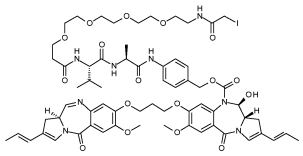
(31) **61/712,928**
(32) **2012.10.12**
(33) **US**
(62) **201590424; 2013.10.11**

(71) Заявитель:
МЕДИМЬЮН ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Ховард Филип Уилсон (GB)

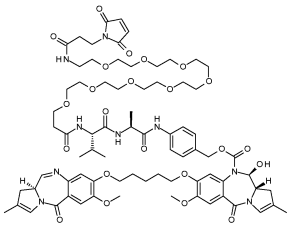
(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Соединение, которое представляет собой A



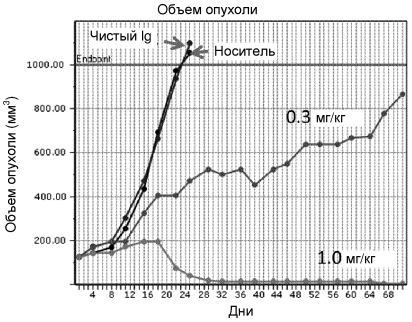
A

или B



B

и его соли и сольваты, а также их конъюгаты со связывающимся с клетками агентом.



201792682 A1

201792682 A1

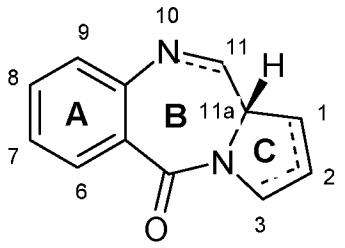
ПИРРОЛБЕНЗОДИАЗЕПИНЫ И ИХ КОНЪЮГАТЫ

Настоящее изобретение относится к пирролбензодиазепинам (PBD), в частности, пирролбензодиазепинам, содержащим лабильную защитную группу в положении N10, представляющую собой линкер к связывающемуся с клетками агенту.

Уровень техники

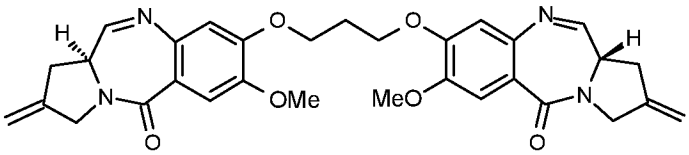
Пирролбензодиазепины

Некоторые пирролбензодиазепины (PBD) способны распознавать конкретные последовательности ДНК и связываться с ними, при этом предпочтительная последовательность представляет собой PuGPu. Первый пирролбензодиазепиновый (PBD) противоопухолевый антибиотик, антрамицин, был открыт в 1965 г. (Leimgruber, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5793-5795 (1965); Leimgruber, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5791-5793 (1965)). С тех пор был описан ряд природных PBD, и было разработано более 10 способов синтеза различных их аналогов (Thurston, *et al.*, *Chem. Rev.* **1994**, 433-465 (1994)); Antonow, D. and Thurston, D.E., *Chem. Rev.* 2011 111 (4), 2815-2864). Представители указанного семейства включают эббимицин (abbeymycin) (Hochlowski, *et al.*, *J. Antibiotics*, **40**, 145-148 (1987)), чикамицин (chicamycin) (Konishi, *et al.*, *J. Antibiotics,* **37**, 200-206 (1984)), DC-81 (патент Японии 58-180 487; Thurston, *et al.*, *Chem. Brit.*, **26**, 767-772 (1990); Bose, *et al.*, *Tempahedron*, **48**, 751-758 (1992)), мазетрамицин (mazethramycin) (Kuminoto, *et al.*, *J. Antibiotics*, **33**, 665-667 (1980)), неотрамицины (neothramycin) A и B (Takeuchi, *et al.*, *J. Antibiotics*, **29**, 93-96 (1976)), поротрамицин (porothramycin) (Tsunakawa, *et al.*, *J. Antibiotics*, **41**, 1366-1373 (1988)), протракарцин (prothracarcin) (Shimizu, *et al*, *J. Antibiotics,* **29**, 2492-2503 (1982); Langley and Thurston, *J. Org. Chem.*, **52**, 91-97 (1987)), сибаномицин (sibanomicin) (DC-102) (Hara, *et al.*, *J. Antibiotics*, **41**, 702-704 (1988); Itoh, *et al.*, *J. Antibiotics*, **41**, 1281-1284 (1988)), сибиромицин (sibiromycin) (Leber, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2992-2993 (1988)) и томамицин (tomamycin) (Arima, *et al.*, *J. Antibiotics*, **25**, 437-444 (1972)). PBD имеют следующую общую структуру:



Они различаются по числу, типу и положению заместителей, как в своих ароматических А-кольцах, так и в пиррольных С-кольцах, и по степени насыщения С-кольца. В положении N10-C11 В-кольца, которое представляет собой электрофильный центр, ответственный за алкилирование ДНК, находится либо имин (N=C), либо карбиноламин (NH-CH(OH)), либо метиловый эфир карбиноламина (NH-CH(OMe)). Все известные природные продукты имеют (*S*)-конфигурацию хирального центра C11a, что обеспечивает правозакрученную «твист»-форму если смотреть со стороны С-кольца в направлении А-кольца. Это придает им подходящую трехмерную форму для изоспиральности с малой бороздкой В-формы ДНК, что приводит к плотному прилеганию к сайту связывания (Kohn, In *Antibiotics III*. Springer-Verlag, New York, pp. 3-11 (1975); Hurley and Needham-VanDevanter, *Acc. Chem. Res.*, **19**, 230-237 (1986)). Их способность образовывать аддукт в малой бороздке ДНК позволяет им препятствовать процессингу ДНК, обеспечивая возможность их применения в качестве противоопухолевых агентов.

Особыми преимуществами обладает пирролбензодиазепиновое соединение, описанное в источнике Gregson *et al.*, *Chem. Commun.* **1999**, 797-798, как соединение **1**, и в источнике Gregson *et al.,* (*J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1161-1174, как соединение **4a**. Указанное соединение, также известное как SG2000, показано ниже:



SG2000

В WO 2007/085930 описано получение димерных PBD соединений, содержащих линкерные группы для присоединения к связывающемуся с клетками агенту, такому как антитело. Линкер присутствует в мостике, связывающем мономерные звенья PBD димера.

Авторы настоящего изобретения описывали димерные PBD соединения, содержащие линкерные группы для присоединения к связывающемуся с клетками агенту, такому как антитело, в WO 2011/130598. В указанных соединениях линкер присоединен по одному из доступных положений N10, и они в целом расщепляются под действием фермента на линкерную группу.

Конъюгаты антитело-лекарственное средство

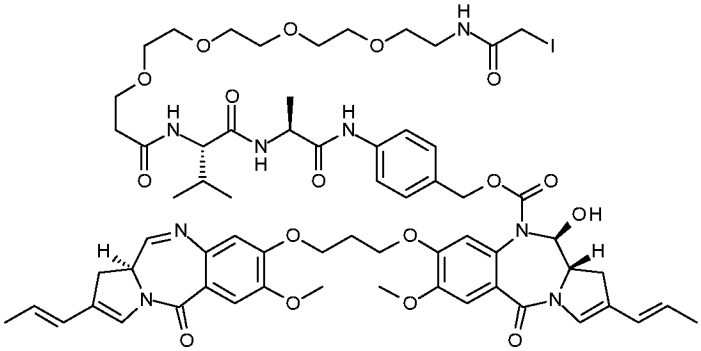
Терапия с использованием антител применяется для направленного лечения пациентов, страдающих раком, иммунологическими и ангиогенными нарушениями (Carter, P. (2006) Nature Reviews Immunology 6:343-357). Применение конъюгатов антитело-лекарственное средство (ADC), т.е. иммуноконъюгатов, для местной доставки цитотоксических или цитостатических агентов, т.е. лекарственных средств для уничтожения или ингибирования опухолевых клеток при лечении рака, обеспечивает направленную доставку фрагмента лекарственного средства к опухоли и внутриклеточное накопление в ней, тогда как системное введение указанных неконъюгированных лекарственных агентов может проводить к неприемлемым уровням токсичности по отношению к здоровым клеткам (Xie *et al* (2006) *Expert. Opin. Biol. Ther.* 6(3):281-291; Kovtun *et al* (2006) *Canser Res.* 66(6):3214-3121; Law *et al* (2006) *Canser Res.* 66(4):2328-2337; Wu *et al* (2005) *Nature Biotech.* 23(9):1137-1145; Lambert J. (2005) *Current Opin. in Pharmacol.* 5:543-549; Hamann P. (2005) *Expert Opin. Ther. Patents* 15(9):1087-1103; Payne, G. (2003) *Canser Cell* 3:207-212; Trail *et al* (2003) *Canser Immunol. Immunother.* 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) *Anticancer research* 19:605-614).

Таким образом, исследования направлены на получение препаратов с максимальной эффективностью при их минимальной токсичности. Попытки разработки и очистки ADC были сосредоточены на селективности моноклональных антител (mAb), а также на механизме действия лекарственного средства, свойствах связывания с лекарственным средством, отношении лекарственное средство/антитело (нагрузка) и высвобождения лекарственного средства (Junutula, *et al.*, 2008b Nature Biotech., 26(8):925-932; Dornan *et al* (2009) *Blood* 114(13):2721-2729; US 7521541; US 7723485; WO2009/052249; McDonagh (2006) Protein Eng. Design & Sel. 19(7): 299-307; Doronina *et al* (2006) Bioconj. Chem. 17:114-124; Erickson *et al* (2006) *Cancer res.* 66(8):1-8; Sanderson *et al* (2005) *Clin. Cancer res.* 11:843-852; Jeffrey *et al* (2005) *J. Med. Chem.* 48:1344-1358; Hamblett *et al* (2004) *Clin. Cancer res.* 10:7063-7070). Фрагменты лекарственных средств могут оказывать свое цитотоксическое и цитостатическое действие по механизмам, включающим связывание тубулина, связывание ДНК, ингибирование протеасом и/или топоизомеразы. Некоторые цитотоксические лекарственные средства склонны быть пассивными или становиться менее активными при конъюгировании с большими антителами или белковыми рецепторными лигандами.

Авторы настоящего изобретения разработали конкретные PBD димеры с линкерными группами для получения конъюгатов PBD со связывающимися с клетками агентами и, в частности, конъюгатов PBD с антителами.

Краткое описание изобретения

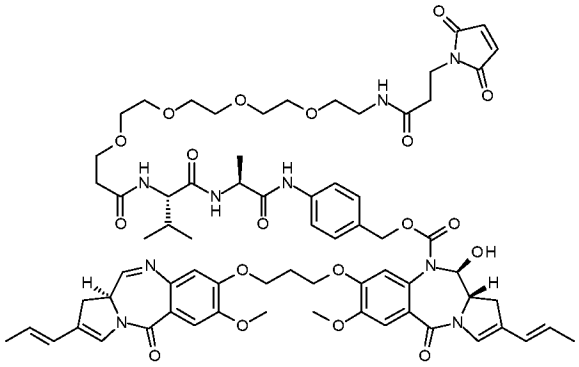
В первом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение A:



A

и соли его сольватов.

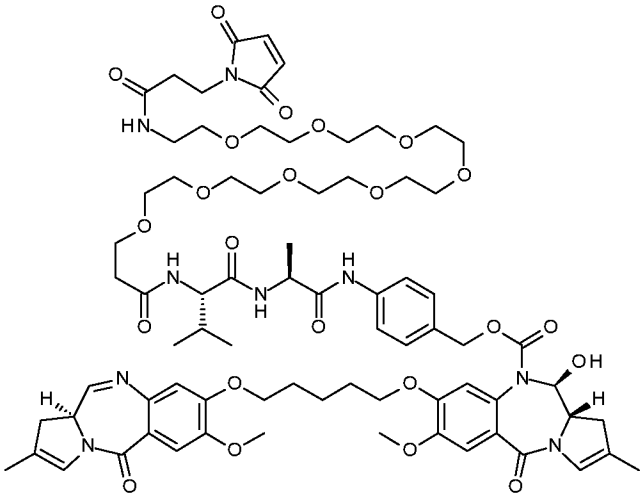
В WO 2011/130598 описано соединение 80:



80

Соединение A отличается от этого соединения тем, что содержит йодацетамидную группу для присоединения к связывающемуся с клетками агенту. Указанная группа позволяет обеспечить некоторые преимущества по сравнению с соединением 80 в отношении его стабильности, когда связана со связывающимся с клетками агентом (см. ниже). Малеимидная группа в соединении 80 может подвергаться ретро-реакции Михаэля, становясь неконъюгированной со связывающимся с клетками агентом, и таким образом, восприимчивой к отщеплению другими тиол-содержащими биологическими молекулами, такими как альбумин и глутатион. Такое разрушение конъюгата не может произойти с соединением A. Также, указанная йодацетамидная группа позволяет предотвратить другие нежелательные побочные реакции.

Во втором аспекте в настоящем изобретении предложено соединение B:



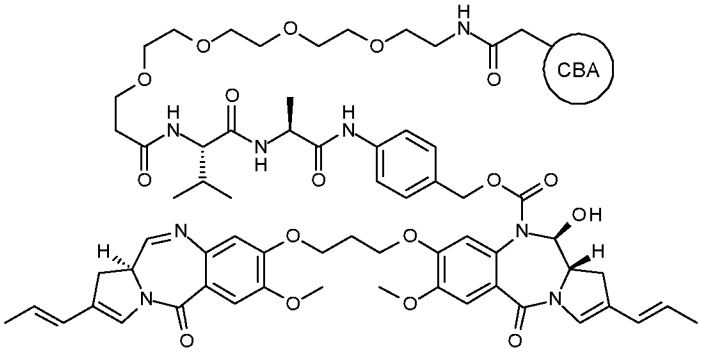
B

и его соли и сольваты.

Соединение B отличается от ранее раскрытых PBD димеров с линкером лекарственного средства, содержащим C2-3 эндо-двойную связь, тем, что содержит меньший, менее липофильный заместитель C2, например 4F-фенил, пропилен. Таким образом, конъюгаты соединения B (см. ниже) менее склонны агрегироваться сразу после синтеза. Такая агрегация конъюгатов может быть измерена с помощью эксклюзионной хроматографии (SEC).

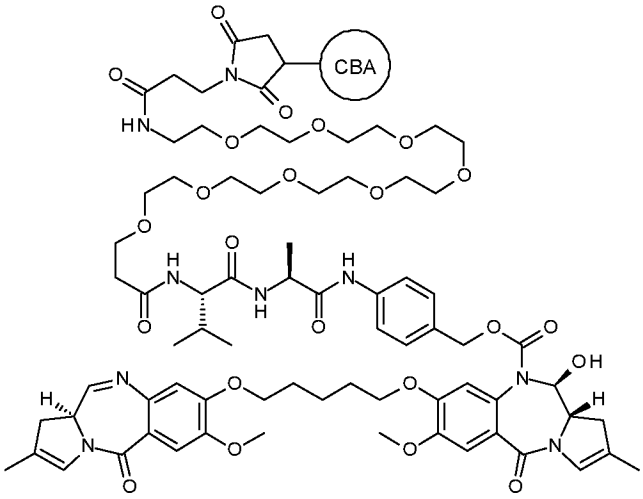
Оба соединения A и B содержат два центра sp^2 в каждом C-кольце, которые позволяют обеспечить более прочное связывание малой бороздки ДНК, по сравнению с соединениями, содержащими только один центр sp^2 в каждом C- кольце.

В третьем аспекте в настоящем изобретении предложен конъюгат формулы ConjA:



ConjA

или ConjB:



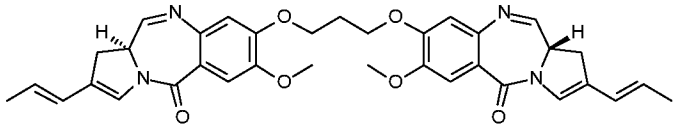
ConjB

где CBA представляет собой связывающийся с клетками агент. Связь с показанным фрагментом обеспечивается посредством свободной S (активного тиола) на связывающемся с клетками агенте.

Подробное описание изобретения

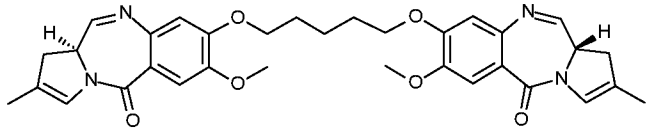
В настоящем изобретении предложен PBD димер с линкером, соединяемым через положение N10 на одном из фрагментов PBD, подходящий для образования PBD димера, конъюгированного через указанный линкер со связывающемся с клетками агентом.

Настоящее изобретение подходит для применения в обеспечении PBD соединения в предпочтительной области в субъекте. Конъюгат обеспечивает высвобождение активного PBD соединения, не содержащего каких-либо частей линкера. При этом не наблюдается каких-либо остатков, которые могли бы влиять на реакционную способность PBD соединения. Таким образом, ConjA будет высвобождать соединение RelA:



RelA

и ConjB будет высвобождать соединение RelB:



RelB

В дополнительном аспекте настоящее изобретение представляет собой соединение RelB и его соли и сольваты.

Указанная связь между PBD димером и связывающимся с клетками агентом, например, антителом, согласно настоящему изобретению предпочтительно является стабильной вне клеток. До транспортировки или доставки в клетку конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC) предпочтительно является стабильным и остается интактным, т.е. антитело остается связанным с фрагментом лекарственного средства. Линкеры являются стабильными вне клеток-мишеней и могут расщепляться с некоторой эффективной скоростью внутри клеток. Эффективный линкер: (i) поддерживает свойства специфического связывания антитела; (ii) обеспечивает внутриклеточную доставку конъюгата или фрагмента лекарственного средства; (iii) остается стабильным и интактным, т.е. не расщепляется до момента доставки или транспортировки указанного конъюгата к области-мишени; и (iv) поддерживает цитотоксическое, приводящее к уничтожению клеток, действие или цитостатическое

действие фрагмента PBD лекарственного средства. Стабильность ADC можно определить с помощью стандартных аналитических методов, таких как масс-спектрометрия, ВЭЖХ и метод разделения/анализа ЖХ/МС.

Доставка соединений формул RelA или RelB осуществляется к требуемому месту активации конъюгатов формул ConjA или ConjB посредством воздействия фермента, такого как катепсин, на линкерную группу, и в частности, на дипептидный фрагмент валин-аланин.

Связывающийся с клетками агент

Связывающийся с клетками агент может быть любого типа и включает пептиды и непептиды. Непептиды могут включать антитела или фрагмент антитела, который содержит по меньшей мере один сайт связывания, лимфокины, гормоны, миметики гормонов, витамины, факторы роста, молекулы переноса биогенных веществ или любые другие связывающиеся с клетками молекулы или вещества.

Пептиды

Согласно одному из вариантов реализации указанный связывающийся с клетками агент представляет собой линейный или циклический пептид, содержащий 4-30, предпочтительно 6-20, смежных аминокислотных остатков. Согласно указанному варианту реализации один связывающийся с клетками агент предпочтительно связан с одним мономерным или димерным пирролбензодиазепиновым соединением.

Согласно одному варианту реализации связывающийся с клетками агент содержит пептид, который связывается с интегрином $\alpha_v\beta_6$. Указанный пептид может являться селективным в отношении $\alpha_v\beta_6$ по сравнению с XYS.

Согласно одному варианту реализации связывающийся с клетками агент содержит полипептид A20FMDV-Cys. Указанный полипепетид A20FMDV-Cys имеет последовательность: NAVPNLRGDLQVLAQKVARTC. Альтернативно, могут использоваться другие последовательности A20FMDV-Cys, в которых один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять аминокислотных остатков заменены другими аминокислотными остатками. Кроме того, указанный полипептид может иметь последовательность NAVXXXXXXXXXXXXXXXRTC.

Антитела

Термин «антитело» в настоящей заявке используется в широком смысле и в частности включает моноклональные антитела, поликлональные антитела, димеры, мультимеры, мультиспецифичные антитела (например, биспецифичные антитела) и фрагменты антител, при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность (Miller *et al* (2003) *Jour. of Immunology* 170:4854-4861). Антитела могут быть мышиными, человеческими, гуманизированными, гибридными или произошедшими из других видов. Антитело представляет собой белок, продуцируемый клетками иммунной системы, способный распознавать и связываться со специфическим антигеном. (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immuno Biology, 5th*

Ed., Garland Publishing, New York). Антиген-мишень в целом имеет многочисленные сайты связывания, также называемые эпитопами, которые распознают участки CDR множества антител. Каждое антитело, которое специфически связывается с отдельным эпитопом, имеет отличную структуру. Таким образом, один антиген может иметь более одного соответствующего ему антитела. Антитело включает полноразмерную молекулу иммуноглобулина или иммунологически активную часть полноразмерной молекулы иммуноглобулина, т.е. молекулу, которая содержит антиген-связывающий сайт, иммуноспецифически связывающийся с антигеном интересующей мишени или его частью, при этом указанные мишени включают, но не ограничиваются ими, раковые клетки или клетки, которые продуцируют аутоиммунные антитела, ассоциированные с аутоиммунным заболеванием. Иммуноглобулин может относиться к любому типу (например, IgG, IgE, IgM, IgD и IgA), классу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подклассу молекул иммуноглобулинов. Иммуноглобулины могут иметь различное происхождение, включая иммуноглобулины человека, мыши или кролика.

«Фрагменты антител» включают часть полноразмерного антитела, в целом, его антиген-связывающую или вариабельную область. Примеры фрагментов антител включают Fab, Fab', $F(ab')_2$ и Fv-фрагменты; диатела; линейные антитела; фрагменты, полученные из Fab-экспрессионной библиотеки, антиидиотипические (анти-Id) антитела, CDR (определяющую комплементарность область) и связывающиеся с эпитопом фрагменты любого из указанных выше фрагментов, которые иммуноспецифично связываются с антигенами раковых клеток, вирусными антигенами или микробными антигенами, молекулы одноцепочечных антител и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

В настоящем описании термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, т.е. отдельные антитела, содержащие указанную популяцию, являются идентичными за исключением возможных природных мутаций, которые могут присутствовать в минимальном количестве. Моноклональные антитела являются высоко специфичными, при этом они направлены против одного антигенного сайта. Более того, в отличие от составов поликлональных антител, которые содержат различные антитела, направленные против различных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено против одной детерминанты на антигене. Помимо их специфичности преимуществом моноклональных антител является также в возможности их синтеза

без загрязнения другими антителами. Определение «моноклональное» указывает характеристику антитела, полученного из по существу гомогенной популяции антител, при этом указанное определение не подразумевает продукцию антител каким-либо определенным способом. Например, моноклональные антитела для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены с помощью гибридомных способов, впервые описанных в источнике Kohler *et al* (1975) *Nature* 256:495, или могут быть получены с помощью способов рекомбинации ДНК (см. US 4816567). Моноклональные антитела также могут быть выделены из фаговых библиотек антител с использованием методов, описанных в источнике Clackson *et al* (1991) Nature, 352:624-628; Marks *et al* (1991) J. Mol. Biol., 222:581-597 или из трансгенных мышей, имеющих полностью гуманизированную систему иммуноглобулина (Lonberg (2008) Curr. Opinion 20(4):450-459).

В настоящем описании моноклональные антитела в частности включают «гибридные» антитела, в которых часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, полученных из определенных видов или принадлежащих определенному классу или подклассу антител, тогда как остальная часть цепи (цепей) является идентичной или гомологичной соответствующим последовательностям антител, произошедших из другого вида или принадлежащих другому классу или подклассу антител, а также фрагментам таких антител, при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность (US 4816567; и Morrison *et al* (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA, 81:6851-6855). Гибридные антитела включают «приматизированные» антитела, содержащие вариабельные доменные антиген-связывающие последовательности, произошедшие из последовательностей константной области примата, не представляющего собой человека (например, мартышковых или человекообразных обезьян), и человека.

В настоящем описании «интактное антитело» представляет собой антитело, содержащее домены VL и VH, а также константный домен легкой цепи (CL) и константные домены тяжелой цепи CH1, CH2 и CH3. Константные домены могут представлять собой константные домены нативных последовательностей (например, константные домены нативной последовательности человека) или вариантных аминокислотных последовательностей. Интактное антитело может иметь одну или более «эффекторных функций», которые относятся к биологическим активностям, свойственным Fc-области (нативной последовательности Fc -области или вариантной аминокислотной последовательностью Fc области) антитела. Примеры эффекторных

функций антител включают C1q-связывание; комплементзависимую цитотоксичность; Fc-рецепторное связывание; антитело-зависимая опосредованная клетками цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз и понижающая регуляция рецепторов клеточной поверхности, таких как B-клеточный рецептор и BCR.

В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей интактные антитела могут быть отнесены к различным «классам». Существует пять основных классов интактных антител: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, и некоторые из указанных классов могут быть дополнительно разделены на «подклассы» (изотипы), например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA и IgA2. Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют различным классам антител, называются α, δ, ε, γ и μ, соответственно. Субъединичная структура и трехмерные конфигурации различных классов иммуноглобулинов хорошо известны.

Гуманизация

Методики снижения иммуногенности *in vivo* нечеловеческого антитела или фрагмента антитела включают методики, называемые «гуманизация».

«Гуманизированное антитело» относится к полипептиду, содержащему по меньшей мере часть модифицированной вариабельной области человеческого антитела, где часть указанной вариабельной области, предпочтительно по существу меньшая часть , чем интактный человеческий вариабельный домен, была заменена соответствующей последовательностью из не относящихся к человеку видов и где модифицированная вариабельная область связана с по меньшей мере другой частью другого белка, предпочтительно константной областью человеческого антитела. Выражение «гуманизированные антитела» включает человеческие антитела, в которых один или более аминокислотных остатков определяющей комплементарность области («CDR») и/или один или более аминокислотных остатков каркасной области («FW» или «FR») заменены на аминокислотные остатки из аналогичных мест грызунов или других нечеловеческих антител. Выражение «гуманизированное антитело » также включает их вариант или фрагмент с аминокислотной последовательностью иммуноглобулина, который содержит FR, имеющую по существу аминокислотную последовательность человеческого иммуноглобулина, и CDR, имеющую по существу аминокислотную последовательность нечеловеческого иммуноглобулина.

«Гуманизированные» формы нечеловеческих (например, мышиных) антител представляют собой гибридные антитела, которые содержат минимальную последовательность, полученную из нечеловеческого иммуноглобулина. Или с другой стороны, гуманизированное антитело представляет собой человеческое антитело, которое также содержит выбранные последовательности из нечеловеческих (например, мышиных) антител вместо человеческих последовательностей. Гуманизированное антитело может включать консервативные аминокислотные замены или не природные остатки от того же или другого вида, которые в значительной степени не изменяют его связывающую и/или биологическую активность. Такие антитела представляют собой гибридные антитела, которые содержат минимальную последовательность, полученную из нечеловеческих иммуноглобулинов.

Существуют множество методик гуманизации, включая «CDR-прививание», «управляемая селекция», «деиммунизация», «перекладка домена» (также известная как «ремоделирование поверхности»), «композиционные антитела», «оптимизация содержания человеческой линии (Human String Content Optimisation)» и каркасная перетасовка.

<u>CDR-прививание</u>

В данной методике гуманизированные антитела представляют собой человеческие иммуноглобулины (антитело-реципиент), в которых остатки из определяющей комплементарность области (CDR) антитело-реципиента заменены остатками из CDR не относящихся к человеку видов (антитело-донор), таких как мыши, крысы, верблюд, крупный рогатый скот, козы или кролики, имеющие требуемые свойства (в сущности, нечеловеческие CDR «прививают» на человеческий каркас). В некоторых случаях остатки каркасной области (FR) человеческого иммуноглобулина заменяют соответствующими нечеловеческими остатками (это может произойти когда, например, конкретный остаток FR значительно влияет на связывание антигена).

Кроме того, гуманизированные антитела могут содержать остатки, которые не содержатся ни в антителе-реципиенте, ни во вносимых CDR или каркасной последовательностях. Указанные модификации выполняют для дополнительного улучшения и максимизации характеристик антитела. Таким образом, в целом, гуманизированное антитело будет содержать по меньшей мере один, и в одном аспекте, два вариабельных домена, в которых все или по существу все

гипервариабельные петли соответствуют петлям нечеловеческого иммуноглобулина и все или по существу все области FR представляют собой области последовательности человеческого иммуноглобулина. Указанные гуманизированные антитела необязательно также будут содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), или такую часть человеческого иммуноглобулина.

Управляемая селекция

Данный способ состоит в комбинировании доменов VH или VL заданного нечеловеческого антитела, специфичного по отношению к конкретному эпитопу, с человеческой VH или VL библиотекой и специфичные человеческие V домены подбирают по отношению к интересующему антигену. Затем, указанный выбранный человеческий VH в комбинации с VL библиотекой с получением полностью человеческую комбинацию VHxVL. Данный способ описан в Nature Biotechnology (N.Y.) 12, (1994) 899-903.

Композиционные антитела

В данном способе два или более сегментов аминокислотной последовательности человеческого антитела объединяют в конечную молекулу антитела. Их конструируют путем комбинирования множества сегментов последовательностей человеческих VH и VL в комбинации, которые лимитируют или предотвращают возникновение человеческих Т-клеточных эпитопов в конечных V областях композиционного антитела. Если необходимо, Т-клеточные эпитопы лимитируют или предотвращают их возникновение путем замены сегментов V области, вносящих вклад или кодирующих Т-клеточный эпитоп, альтернативными сегментами, которые предотвращают возникновение Т-клеточных эпитопов. Данный способ описан в US 2008/0206239 A1.

Деиммунизация

Данный способ включает удаление человеческих (или другого второго вида) Т-клеточных эпитопов из V областей терапевтического антитела (или другой молекулы). Последовательность V области терапевтических антител анализируют на присутствие связывающих мотивов МНС класса II путем, например, сравнения с базами данных МНС-связывающих мотивов (как, например, база данных «мотивов» на сайте www.wehi.edu.au). Альтернативно, связывающие мотивы МНС класса II могут быть идентифицированы с использованием методов вычислительной обработки, таких как описанные Altuvia et al. (J. Mol. Biol. 249 244-250 (1995)); в указанных методах следующие подряд перекрывающиеся пептиды последовательностей V области

исследуют на их энергию связи с МНС белками класса II. Эти данные можно затем комбинировать с информацией о других особенностях последовательностей, которые относятся к успешно представленным пептидам, таких как амфипатичность, мотивы Ротбарда и сайты расщепления для катепсина В и других процессинговых ферментов.

После определения Т-клеточных эпитопов потенциального второго вида (например, человека), их удаляют путем изменения одной или более аминокислот. Указанные модифицированные аминокислоты обычно находятся в самом Т-клеточном эпитопе, однако они также могут прилегать к эпитопу в первичной или вторичной структуре белка (и, следовательно, могут не прилегать в первичной структуре). Наиболее типично, изменение осуществляют путем замены, но в некоторых случаях добавление или делеция аминокислоты может быть более подходящим.

Все изменения могут быть осуществлены с помощью технологии рекомбинантных ДНК, так что конечная молекула может быть получена путем экспрессии из рекомбинантного хозяина с использованием хорошо известных способов, таких как сайт-направленный мутагенез. Тем не менее, также возможно использование химии белков или других средств молекулярного изменения.

<u>Перекладка</u>

Данный способ включает:

(a) определение конформационной структуры вариабельной области нечеловеческого (например, грызунов) антитела (или его фрагмента) путем конструирования трехмерной модели вариабельной области указанного нечеловеческого антитела;

(b) выравнивание последовательностей с использованием распределений относительной доступности, полученных из рентгеновских кристаллографических структур, достаточного числа тяжелых и легких цепей вариабельной области нечеловеческого и человеческого антитела с получением набора каркасных позиций тяжелых и легких цепей, где выровненные позиции идентичны на 98% от достаточного числа тяжелых и легких цепей нечеловеческого антитела;

(c) определение набора поверхностных аминокислотных остатков тяжелой и легкой цепи, подлежащего гуманизации нечеловеческого антитела с использованием набора каркасных позиций, полученных на стадии (b);

(d) идентификация в аминокислотных последовательностях человеческого антитела набора поверхностных аминокислотных остатков тяжелой и легкой цепи,

которые наиболее близко идентичны набору поверхностных аминокислотных остатков, определенных на стадии (c), где указанная тяжелая и легкая цепь человеческого антитела являются или не являются естественно спаренными;

(e) замену в аминокислотной последовательности подлежащего гуманизации нечеловеческого антитела набора поверхностных аминокислотных остатков тяжелой и легкой цепи, определенных на стадии (c), на набор поверхностных аминокислотных остатков тяжелой и легкой цепи, идентифицированных на стадии (d);

(f) конструирование трехмерной модели вариабельного домена нечеловеческого антитела, полученного после замены, описанной на стадии (e);

(g) идентификацию, путем сравнения трехмерных моделей, полученных на стадиях (a) и (f), любых аминокислотных остатков из наборов, идентифицированных на стадиях (c) или (d), которые находятся в пределах 5 ангстрем от любого атома любого остатка определяющих комплементарность областей нечеловеческого антитела, подлежащего гуманизации; и

(h) изменение любых остатков, идентифицированных на стадии (g), от человеческих на исходные нечеловеческие аминокислотные остатки с определением, таким образом гуманизирующего набора поверхностных аминокислотных остатков нечеловеческого антитела; при условии, что указанная стадия (a) не должна проводиться первой, но должна быть проведена до стадии (g).

Супергуманизация

В данном способе сравнивают нечеловеческую последовательность с репертуаром функциональных человеческих зародышевых генов. Выбирают указанные человеческие гены, кодирующие канонические структуры, идентичные или близкие с нечеловеческими последовательностями. Указанные выбранные человеческие гены с наивысшей гомологией по CDR выбирают в качестве FR доноров. Наконец, нечеловеческие CDR прививают на указанные человеческие FR. Данный способ описан в патенте WO 2005/079479 A2.

Оптимизация содержания человеческой линии

В данном способе сравнивают нечеловеческую последовательность (например, мыши) с репертуаром человеческих зародышевых генов, и разницу записывают как Содержание человеческой линии (Human String Content) (HSC), где в последовательности подсчитано количество потенциальных MHC/T-клеточных эпитопов. Затем целевую последовательность гуманизируют путем максимизации ее HSC, вместо того, чтобы использовать меру общей идентичности с получением

множества разнообразных гуманизированных вариантов (описано в Molecular Immunology, 44, (2007) 1986–1998).

Каркасная перетасовка

CDR нечеловеческого антитела сливают в рамке с запасами кДНК, охватывающими все известные каркасы тяжелой и легкой цепи человеческой зародышевой линии. Затем гуманизированные антитела подбирают путем, например, пэннинга библиотек фаговых антител. Это описано в *Methods* **36**, 43-60 (2005).

Примеры связывающихся с клетками агентов включают агенты, описанные для применения в WO 2007/085930, которая включена в настоящую заявку.

Опухолеассоциированные антигены и родственные антитела для использования в вариантах реализации настоящего изобретения перечислены ниже.

ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЕ АНТИГЕНЫ И РОДСТВЕННЫЕ АНТИТЕЛА

(1) *BMPR1B (рецептор костного морфогенетического белка, тип IB)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_001203

Номер версии Genbank NM_001203,2 GI:169790809

Дата обновления записи Genbank Sep 23, 2012 02:06 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_001194

Номер версии Genbank NP_001194,1 GI:4502431

Дата обновления записи Genbank Sep 23, 2012 02:06 PM

Перекрестные ссылки

ten Dijke,P., *et al Science* 264 (5155): 101-104 (1994), *Oncogene* 14 10 (11):1377-1382 (1997)); WO2004/063362 (Пункт 2); WO2003/042661 (Пункт 12); US2003/134790-A1 (страницы 38-39); WO2002/102235 (Пункт 13; страницы 296); WO2003/055443 (страницы 91-92); WO2002/99122 (Пример 2; страницы 528-530); WO2003/029421 (Пункт 6); WO2003/024392 (Пункт 2; Фиг 112); WO2002/98358 (Пункт 1; страницы 183); WO2002/54940 (страницы 100-101); WO2002/59377(страницы 349-350); WO2002/30268 (Пункт 27; страницы 376); 15 WO2001/48204 (Пример; Фиг 4); NP_001194 рецептор костного морфогенетического белка, тип IB /pid=NP_001194,1.; MIM:603248; AY065994

(2) *E16 (LAT1, SLC7A5)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_003486

Номер версии Genbank NM_003486,5 GI:71979931

Дата обновления записи Genbank Jun 27, 2012 12:06 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_003477

Номер версии Genbank NP_003477,4 GI:71979932

Дата обновления записи Genbank Jun 27, 2012 12:06 PM

Перекрестные ссылки

Biochem. Biophys. Res. Commun. 255 (2), 283-288 (1999), *Nature* 395 (6699):288-291 (1998), Gaugitsch, H.W., *et al* (1992) *J. Biol. Chem.* 267 (16):11267-11273); WO2004/048938 (Пример 2); WO2004/032842 (Пример IV); WO2003/042661 (Пункт 12); WO2003/016475 (Пункт 1); WO2002/78524 (Пример 2); WO2002/99074 (Пункт 19; Страницы 127-129); WO2002/86443 (Пункт 27; Страницы 222, 393); WO2003/003906 (Пункт 10; Страница 293); WO2002/64798 (Пункт 33; Страницы 93-95); WO2000/14228 (Пункт 5; Страницы 133-136); US2003/224454 (Фиг 3); 25 WO2003/025138 (Пункт 12; Страница 150); NP_003477 семейство носителей растворенных агентов 7 (транспортер катионных аминокислот, y+система), член 5 /pid=NP_003477,3 - Homo sapiens; MIM:600182;; NM_015923.

(3) *STEAP1 (эпителиальный антиген предстательной железы с шестью трансмембранными сегментами)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_012449

Номер версии Genbank NM_012449,2 GI:22027487

Дата обновления записи Genbank Sep 9, 2012 02:57 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_036581

Номер версии Genbank NP_036581,1 GI:9558759

Дата обновления записи Genbank Sep 9, 2012 02:57 PM

Перекрестные ссылки

Cancer Res. 61 (15), 5857-5860 (2001), Hubert, R.S., *et al* (1999) *Proc. Natl.Acad. Sci. U.S.A.* 96 (25):14523-14528); WO2004/065577 (Пункт 6); WO2004/027049 (Фиг 1L); EP1394274 (Пример 11); WO2004/016225 (Пункт 2); WO2003/042661 (Пункт 12); US2003/157089 (Пример 5); US2003/185830 (Пример 5); US2003/064397 (Фиг 2); WO2002/89747 (Пример 5; Страницы 618-619); WO2003/022995 (Пример 9; Фиг 13A, 35 Пример 53; Страница 173, Пример 2; Фиг 2A); эпителиальный антиген предстательной железы с шестью трансмембранными сегментами; MIM:604415.

(4) *0772P (CA125, MUC16)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AF361486

Номер версии Genbank AF361486,3 GI:34501466

Дата обновления записи Genbank Mar 11, 2010 07:56 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAK74120

Номер версии Genbank AAK74120,3 GI:34501467

Дата обновления записи Genbank Mar 11, 2010 07:56 AM

Перекрестные ссылки

J. Biol. Chem. 276 (29):27371-27375 (2001)); WO2004/045553 (Пункт 14); WO2002/92836 (Пункт 6; Фиг 12); WO2002/83866 (Пункт 15; Страницы 116-121); US2003/124140 (Пример 16); GI:34501467;

(5) *MPF (MPF, MSLN, SMR, мегакариоцит-потенцирующий фактор, мезотелин)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_005823

Номер версии Genbank NM_005823,5 GI:293651528

Дата обновления записи Genbank Sep 2, 2012 01:47 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_005814

Номер версии Genbank NP_005814,2 GI:53988378

Дата обновления записи Genbank Sep 2, 2012 01:47 PM

Перекрестные ссылки

Yamaguchi, N., *et al Biol. Chem.* 269 (2), 805-808 (1994), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96 (20):11531-11536 (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93 10 (1):136-140 (1996), *J. Biol. Chem.* 270 (37):21984-21990 (1995)); WO2003/101283 (Пункт 14); (WO2002/102235 (Пункт 13; страницы 287-288); WO2002/101075 (Пункт 4; страницы 308-309); WO2002/71928 (страницы 320-321); WO94/10312 (страницы 52-57); IM:601051.

(6) *Napi3b (NAPI-3B, NPTIIb, SLC34A2, семейство носителей растворимых агентов 34 (фосфат натрия), член 2, натрий-зависимый фосфатный транспортер 3b II типа)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_006424

Номер версии Genbank NM_006424,2 GI:110611905

Дата обновления записи Genbank Jul 22, 2012 03:39 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_006415

Номер версии Genbank NP_006415,2 GI:110611906

Дата обновления записи Genbank Jul 22, 2012 03:39 PM

Перекрестные ссылки

J. Biol. Chem. 277 (22):19665-19672 (2002), *Genomics* 62 (2):281-284 (1999), Feild, J.A., *et al* (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 258 (3):578-582); WO2004/022778 (Пункт 2); EP1394274 (Пример 11); WO2002/102235 (Пункт 13; Страницы 20 326); EP0875569 (Пункт 1; страницы 17-19); WO2001/57188 (Пункт 20; страница 329); WO2004/032842 (Пример IV); WO2001/75177 (Пункт 24; Страницы 139-140); MIM:604217.

(7) *Sema 5b (FLJ10372, KIAA1445, Mm.42015, SEMA5B, SEMAG, семафорин 5b Hlog, сема-домен, семь повторов тромбоспондина (1 типа и подобного 1 типу), трансмембранный домен (TM) и короткий цитоплазматический домен, (семафорин) 5B)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AB040878

Номер версии Genbank AB040878,1 GI:7959148

Дата обновления записи Genbank Aug 2, 2006 05:40 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank BAA95969

Номер версии Genbank BAA95969,1 GI:7959149

Дата обновления записи Genbank Aug 2, 2006 05:40 PM

Перекрестные ссылки

Nagase T., *et al* (2000) *DNA Res.* 7 (2):143-150); WO2004/000997 (Пункт 1); WO2003/003984 (Пункт 1); WO2002/06339 (Пункт 1; страница 50); WO2001/88133 (Пункт 1; Страницы 41-43, 48-58); WO2003/054152 (Пункт 20); WO2003/101400 (Пункт 11); учетный номер: 30 Q9P283; Genew; HGNC:10737

(8) PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008O16Rik, RIKEN кДНК 2700050C12, RIKEN кДНК 2700050C12 ген)

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AY358628

Номер версии Genbank AY358628,1 GI:37182377

Дата обновления записи Genbank Dec 1, 2009 04:15 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAQ88991

Номер версии Genbank AAQ88991,1 GI:37182378

Дата обновления записи Genbank Dec 1, 2009 04:15 AM

Перекрестные ссылки

Ross *et al* (2002) *Cancer Res.* 62:2546-2553; US2003/129192 (Пункт 2); US2004/044180 (Пункт 12); US2004/044179 35 (Пункт 11); US2003/096961 (Пункт 11); US2003/232056 (Пример 5); WO2003/105758 16 (Пункт 12); US2003/206918 (Пример 5); EP1347046 (Пункт 1); WO2003/025148 (Пункт 20); GI:37182378.

(9) *ETBR (рецептор эндотелина типа B)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AY275463

Номер версии Genbank AY275463,1 GI:30526094

Дата обновления записи Genbank Mar 11, 2010 02:26 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAP32295

Номер версии Genbank AAP32295,1 GI:30526095

Дата обновления записи Genbank Mar 11, 2010 02:26 AM

Перекрестные ссылки

Nakamuta M., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 177, 34-39, 1991; Ogawa Y., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 178, 248-255, 1991; Arai H., *et al Jpn. Circ. J.* 56, 1303-1307, 1992; Arai H., *et al J. Biol. Chem.* 268, 3463-3470, 1993; Sakamoto A., Yanagisawa M., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 178, 656-663, 1991; Elshourbagy N.A., *et al J. Biol. Chem.* 268, 3873-3879, 1993; Haendler B., *et al J. Cardiovasc. Pharmacol.* 20, s1-S4, 1992; Tsutsumi M., *et al Gene* 228, 43-49, 1999; Strausberg R.L., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 16899-16903, 2002; Bourgeois C., *et al J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 3116-3123, 1997; Okamoto Y., *et al Biol. Chem.* 272, 21589-21596, 1997; Verheij J.B., *et al Am. J. Med.Genet.* 108, 223-225, 2002; Hofstra R.M.W., *et al Eur. J. Hum. Genet.* 5, 180-185, 1997; Puffenberger НАПРИМЕР, *et al Cell* 79, 1257-1266, 1994; Attie T., *et al, Hum. Mol. Genet.* 4, 2407-15 2409, 1995; Auricchio A., *et al Hum. Mol. Genet.* 5:351-354, 1996; Amiel J., *et al Hum. Mol. Genet.* 5, 355-357, 1996; Hofstra R.M.W., *et al Nat. Genet.* 12, 445-447, 1996; Svensson P.J., *et al Hum. Genet.* 103, 145-148, 1998; Fuchs S., *et al Mol. Med.* 7, 115-124, 2001; Pingault V., *et al (2002) Hum. Genet.* 111, 198-206; WO2004/045516 (Пункт 1); WO2004/048938 (Пример 2); WO2004/040000 (Пункт 151); WO2003/087768 (Пункт 1); 20 WO2003/016475 (Пункт 1); WO2003/016475 (Пункт 1); WO2002/61087 (Фиг 1); WO2003/016494 (Фиг 6); WO2003/025138 (Пункт 12; страница 144); WO2001/98351 (Пункт 1; Страницы 124-125); EP0522868 (Пункт 8; Фиг 2); WO2001/77172 (Пункт 1; Страницы 297-299); US2003/109676; US6518404 (Фиг 3); US5773223 (Пункт 1a; кол. 31-34); WO2004/001004.

(10) MSG783 (RNF124, гипотетический белок FLJ20315)

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_017763

Номер версии Genbank NM_017763,4 GI:167830482

Дата обновления записи Genbank Jul 22, 2012 12:34 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_060233

Номер версии Genbank NP_060233,3 GI:56711322

Дата обновления записи Genbank Jul 22, 2012 12:34 AM

Перекрестные ссылки

WO2003/104275 (Пункт 1); WO2004/046342 (Пример 2); WO2003/042661 (Пункт 12); WO2003/083074 (Пункт 14; страница 61); WO2003/018621 (Пункт 1); WO2003/024392 (Пункт 2; Фиг 93); WO2001/66689 (Пример 6); LocusID:54894.

(11) *STEAP2 (HGNC_8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMP1, STEAP2, STMP, ассоциированный с раком предстательной железы ген 1, ассоциированный с раком предстательной железы белок 1, антиген эпительных клеток предстательной железы с шестью трансмембранными сегментами 2, белок предстательной железы с шестью трансмембранными сегментами)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AF455138

Номер версии Genbank AF455138,1 GI:22655487

Дата обновления записи Genbank Mar 11, 2010 01:54 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAN04080

Номер версии Genbank AAN04080,1 GI:22655488

Дата обновления записи Genbank Mar 11, 2010 01:54 AM

Перекрестные ссылки

Lab. Invest. 82 (11):1573-1582 (2002)); WO2003/087306; US2003/064397 (Пункт 1; Фиг 1); WO2002/72596 (Пункт 13; Страницы 54-55); WO2001/72962 (Пункт 1; Фиг 4B); WO2003/104270 (Пункт 11); WO2003/104270 (Пункт 16); US2004/005598 (Пункт 22); WO2003/042661 (Пункт 12); US2003/060612 (Пункт 12; Фиг 10); WO2002/26822 (Пункт 23; Фиг 2); WO2002/16429 (Пункт 12; Фиг 10); GI:22655488.

(12) *TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, катионный канал транзиторного рецепторного потенциала, подсемейство M, член 4)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_017636

Номер версии Genbank NM_017636,3 GI:304766649

Дата обновления записи Genbank Jun 29, 2012 11:27 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_060106

Номер версии Genbank NP_060106,2 GI:21314671
Дата обновления записи Genbank Jun 29, 2012 11:27 AM

Перекрестные ссылки

Xu, X.Z., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (19):10692-10697 (2001), *Cell* 109 (3):397-407 (2002), *J. Biol. Chem.* 278 (33):30813-30820 (2003)); US2003/143557 (Пункт 4); WO2000/40614 (Пункт 14; Страницы 100-103); WO2002/10382 (Пункт 1; Фиг 9A); WO2003/042661 (Пункт 12); WO2002/30268 (Пункт 27; страница 391); US2003/219806 (Пункт 4); WO2001/62794 (Пункт 10 14; Фиг 1A-D); MIM:606936.

(13) *CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, фактор роста тератокарциномного происхождения)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_003212
Номер версии Genbank NM_003212,3 GI:292494881
Дата обновления записи Genbank Sep 23, 2012 02:27 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_003203
Номер версии Genbank NP_003203,1 GI:4507425
Дата обновления записи Genbank Sep 23, 2012 02:27 PM

Перекрестные ссылки

Ciccodicola, A., *et al EMBO J.* 8 (7):1987-1991 (1989), *Am. J. Hum. Genet.* 49 (3):555-565 (1991)); US2003/224411 (Пункт 1); WO2003/083041 (Пример 1); WO2003/034984 (Пункт 12); WO2002/88170 (Пункт 2; Страницы 52-53); WO2003/024392 (Пункт 2; Фиг 58); WO2002/16413 (Пункт 1; Страницы 94-95, 105); WO2002/22808 (Пункт 2; Фиг 1); US5854399 (Пример 2; кол. 17-18); US5792616 (Фиг 2); MIM:187395.

(14) *CD21 (рецептор комплемента 2) или C3DR (C3d/рецептор к вирусу Эпштейна-Барра) или Hs.73792)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank M26004
Номер версии Genbank M26004,1 GI:181939
Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:47 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAA35786

Номер версии Genbank AAA35786,1 GI:181940

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:47 AM

Перекрестные ссылки

Fujisaku *et al* (1989) *J. Biol. Chem.* 264 (4):2118-2125); Weis J.J., *et al J. Exp. Med.* 167, 1047-1066, 1988; Moore M., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 84, 9194-9198, 1987; Barel M., *et al Mol. Immunol.* 35, 1025-1031, 1998; Weis J.J., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83, 5639-5643, 1986; Sinha S.K., *et al* (1993) *J. Immunol.* 150, 5311-5320; WO2004/045520 (Пример 4); US2004/005538 (Пример 1); WO2003/062401 (Пункт 9); WO2004/045520 (Пример 4); WO91/02536 (Фиг 9,1-9,9); WO2004/020595 (Пункт 1); Учетный номер: P20023; Q13866; Q14212; EMBL; M26004; AAA35786,1.

(15) *CD79b (CD79B, CD79β, IGb (иммуноглобулин-ассоциированный бета), B29)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_000626

Номер версии Genbank NM_000626,2 GI:90193589

Дата обновления записи Genbank Jun 26, 2012 01:53 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_000617

Номер версии Genbank NP_000617,1 GI:11038674

Дата обновления записи Genbank Jun 26, 2012 01:53 PM

Перекрестные ссылки

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2003) 100 (7):4126-4131, *Blood* (2002) 100 (9):3068-3076, Muller *et al* (1992) *Eur. J. Immunol.* 22 (6):1621-1625); WO2004/016225 (пункт 2, Фиг 140); WO2003/087768, US2004/101874 (пункт 1, страницы 102); WO2003/062401 (пункт 9); WO2002/78524 (Пример 2); US2002/150573 (пункт 35 5, страница 15); US5644033; WO2003/048202 (пункт 1, Страницы 306 и 309); WO 99/58658, US6534482 (пункт 13, Фиг 17A/B); WO2000/55351 (пункт 11, Страницы 1145-1146); MIM:147245

(16) *FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (содержащий SH2-домен фосфатазный якорный белок 1a), SPAP1B, SPAP1C)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_030764

Номер версии Genbank NM_030764,3 GI:227430280

Дата обновления записи Genbank Jun 30, 2012 12:30 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_110391

Номер версии Genbank NP_110391,2 GI:19923629

Дата обновления записи Genbank Jun 30, 2012 12:30 AM

Перекрестные ссылки

AY358130); *Genome Res.* 13 (10):2265-2270 (2003), *Immunogenetics* 54 (2):87-95 (2002), *Blood* 99 (8):2662-2669 (2002), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (17):9772-9777 (2001), Xu, M.J., *et al* (2001) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 280 (3):768-775; WO2004/016225 (Пункт 2); WO2003/077836; WO2001/38490 (Пункт 5; Фиг 18D-1-18D-2); WO2003/097803 (Пункт 12); 10 WO2003/089624 (Пункт 25);: MIM:606509.

(17) *HER2 (ErbB2)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank M11730

Номер версии Genbank M11730,1 GI:183986

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:47 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAA75493

Номер версии Genbank AAA75493,1 GI:306840

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:47 AM

Перекрестные ссылки

Coussens L., *et al Science* (1985) 230(4730):1132-1139); Yamamoto T., *et al Nature* 319, 230-234, 1986; Semba K., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82, 6497-6501, 1985; Swiercz J.M., *et al J. Cell Biol.* 165, 869- 15 880, 2004; Kuhns J.J., *et al J. Biol. Chem.* 274, 36422-36427, 1999; Cho H.-S., *et al Nature* 421, 756-760, 2003; Ehsani A., *et al* (1993) *Genomics* 15, 426-429; WO2004/048938 (Пример 2); WO2004/027049 (Фиг 1I); WO2004/009622;

WO2003/081210; WO2003/089904 (Пункт 9); WO2003/016475 (Пункт 1); US2003/118592; WO2003/008537 (Пункт 1); WO2003/055439 (Пункт 29; Фиг 1A-B); WO2003/025228 (Пункт 37; Фиг 5C); 20 WO2002/22636 (Пример 13; Страницы 95-107); WO2002/12341 (Пункт 68; Фиг 7); WO2002/13847 (Страницы 71-74); WO2002/14503 (Страницы 114-117); WO2001/53463 (Пункт 2; Страницы 41-46); WO2001/41787 (страница 15); WO2000/44899 (Пункт 52; Фиг 7); WO2000/20579 (Пункт 3; Фиг 2); US5869445 (Пункт 3; кол. 31-38); WO9630514 (Пункт 2; Страницы 56-61); EP1439393 (Пункт 7); WO2004/043361 (Пункт 7); WO2004/022709; WO2001/00244 25 (Пример 3; Фиг 4); Учетный номер: P04626; EMBL; M11767; AAA35808,1. EMBL; M11761; AAA35808,1

АНТИТЕЛА

Abbott: US20110177095

Например, антитело, содержащее CDR, имеющие в целом по меньшей мере 80% идентичность последовательностей, к CDR, имеющим аминокислотные последовательности SEQ ID NO:3 (CDR-H1), SEQ ID NO:4 (CDR-H2), SEQ ID NO:5 (CDR-H3), SEQ ID NO:104 и/или SEQ ID NO:6 (CDR-L1), SEQ ID NO:7 (CDR-L2), и SEQ ID NO:8 (CDR-L3), где анти-HER2 антитело или анти-HER2 связывающий фрагмент имеет сниженную иммуногенность по сравнению с антителом, имеющим VH с последовательностью SEQ ID NO:1 и VL с последовательностью SEQ ID NO:2.

Biogen: US20100119511

Например, ATCC учетные номера: PTA-10355, PTA-10356, PTA-10357, PTA-10358

Например, очищенная молекула антитела, которая связывается с HER2, содержащая все шесть CDR из антитела, выбранные из группы, состоящей из BIIB71F10 (SEQ ID NOs:11, 13), BIIB69A09 (SEQ ID NOs:15, 17); BIIB67F10 (SEQ ID NOs:19, 21); BIIB67F11 (SEQ ID NOs:23, 25), BIIB66A12 (SEQ ID NOs:27, 29), BIIB66C01 (SEQ ID NOs:31, 33), BIIB65C10 (SEQ ID NOs:35, 37), BIIB65H09 (SEQ ID NOs:39, 41) и BIIB65B03 (SEQ ID NOs:43, 45), или CDR, которые идентичны или имеют не более двух изменений от указанных CDR.

Герцептин (Genentech) – US 6054297; учетный номер ATCC CRL-10463 (Genentech)

Пертузумаб (Genentech)

US20110117097

например, см. SEQ ID NO 15&16, SEQ IDs NO 17&18, SEQ IDs NO 23&24 & ATCC учетные номера HB-12215, HB-12216, CRL 10463, HB-12697.

US20090285837

US20090202546

например, ATCC учетные номера: HB-12215, HB-12216, CRL 10463, HB-12698.

US20060088523

- например, ATCC учетные номера: HB-12215, HB-12216
- например, антитело, содержащее вариабельные легкие или вариабельные тяжелые аминокислотные последовательности в SEQ ID NO 3 и 4, соответственно.
- например, антитело, содержащее аминокислотную последовательность легкой цепи, выбранную из SEQ ID NO 15 и 23, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, выбранную из SEQ ID NO 16 и 24

US20060018899

- например, ATCC учетные номера: (7C2) HB-12215, (7F3) HB-12216, (4D5) CRL-10463, (2C4) HB-12697.
- например, антитело, содержащее аминокислотную последовательность в SEQ ID NO 23, или его дезамидированный и/или окисленный вариант.

US2011/0159014

- например, антитело, содержащее вариабельный домен легкой цепи, содержащий гипервариабельные области SEQ ID NO: 1”.
- Например, антитело, содержащее вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий гипервариабельные области SEQ ID NO: 2.

US20090187007

Glycotope: TrasGEX антитело http://www.glycotope.com/pipeline

Например, см. International Joint Cancer Institute and Changhai Hospital Cancer Cent: HMTI-Fc Ab - Gao J., et al *BMB Rep*. 2009 Oct 31;42(10):636-41.

Symphogen: US20110217305

Union Stem Cell &Gene Engineering, China - Liu HQ., et al *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2010 May;26(5):456-8.

(18) *NCA (CEACAM6)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank M18728

Номер версии Genbank M18728,1 GI:189084

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:48 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAA59907

Номер версии Genbank AAA59907,1 GI:189085

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:48 AM

Перекрестные ссылки

Barnett T., *et al Genomics* 3, 59-66, 1988; Tawaragi Y., *et al Biochem. Biophys. Res. Commun.* 150, 89-96, 1988; Strausberg R.L., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99:16899-16903, 2002; WO2004/063709; EP1439393 (Пункт 7); WO2004/044178 (Пример 4); WO2004/031238; WO2003/042661 (Пункт 12); WO2002/78524 (Пример 2); WO2002/86443 (Пункт 27; страница 427); WO2002/60317 (Пункт 2); Учетный номер: P40199; Q14920; EMBL; M29541; AAA59915,1.EMBL; M18728.

(19) *MDP (DPEP1)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank BC017023

Номер версии Genbank BC017023,1 GI:16877538

Дата обновления записи Genbank Mar 6, 2012 01:00 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAH17023

Номер версии Genbank AAH17023,1 GI:16877539

Дата обновления записи Genbank Mar 6, 2012 01:00 PM

Перекрестные ссылки

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (26):16899-16903 (2002)); WO2003/016475 (Пункт 1); WO2002/64798 (Пункт 33; Страницы 85- 87); JP05003790 (Фиг 6-8); WO99/46284 (Фиг 9); MIM:179780.

(20) *IL20R-alpha (IL20Ra, ZCYTOR7)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AF184971

Номер версии Genbank AF184971,1 GI:6013324

Дата обновления записи Genbank Mar 10, 2010 10:00 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAF01320

Номер версии Genbank AAF01320,1 GI:6013325

Дата обновления записи Genbank Mar 10, 2010 10:00 PM

Перекрестные ссылки

Clark H.F., *et al Genome Res.* 13, 2265-2270, 2003; Mungall A.J., *et al Nature* 425, 805-811, 2003; Blumberg H., *et al Cell* 104, 9-19, 2001; Dumoutier L., *et al J. Immunol.* 167, 3545-3549, 2001; Parrish-Novak J., *et al J. Biol. Chem.* 277, 47517-47523, 2002; Pletnev S., *et al* (2003) 10 *Biochemistry* 42:12617-12624; Sheikh F., *et al* (2004) *J. Immunol.* 172, 2006-2010; EP1394274 (Пример 11); US2004/005320 (Пример 5); WO2003/029262 (Страницы 74-75); WO2003/002717 (Пункт 2; страница 63); WO2002/22153 (Страницы 45-47); US2002/042366 (Страницы 20-21); WO2001/46261 (Страницы 57-59); WO2001/46232 (Страницы 63-65); WO98/37193 (Пункт 1; Страницы 55-59); Учетный номер: Q9UHF4; Q6UWA9; Q96SH8; EMBL; AF184971; AAF01320,1.

(21) *Brevican (BCAN, BEHAB)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AF229053

Номер версии Genbank AF229053,1 GI:10798902

Дата обновления записи Genbank Mar 11, 2010 12:58 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAG23135

Номер версии Genbank AAG23135,1 GI:10798903

Дата обновления записи Genbank Mar 11, 2010 12:58 AM

Перекрестные ссылки

Gary S.C., *et al Gene* 256, 139-147, 2000; Clark H.F., *et al Genome Res.* 13, 2265-2270, 2003; Strausberg R.L., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 16899-16903, 2002; US2003/186372 (Пункт 11); US2003/186373 (Пункт 11); US2003/119131 (Пункт 1; Фиг 52); US2003/119122 (Пункт 1; 20 Фиг 52); US2003/119126 (Пункт 1); US2003/119121 (Пункт 1; Фиг 52); US2003/119129 (Пункт 1); US2003/119130 (Пункт 1); US2003/119128 (Пункт 1; Фиг 52); US2003/119125 (Пункт 1); WO2003/016475 (Пункт 1); WO2002/02634 (Пункт 1).

(22) *EphB2R (DRT, ERK, Hek5, EPHT3, Tyro5)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_004442

Номер версии Genbank NM_004442,6 GI:111118979

Дата обновления записи Genbank Sep 8, 2012 04:43 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_004433

Номер версии Genbank NP_004433,2 GI:21396504

Дата обновления записи Genbank Sep 8, 2012 04:43 PM

Перекрестные ссылки

Chan,J. and Watt, V.M., Oncogene 6 (6), 1057-1061 (1991) Oncogene 10 (5):897-905 (1995), Annu. Rev. Neurosci. 21:309-345 (1998), Int. Rev. Cytol. 196:177-244 (2000)); WO2003042661 (Пункт 12); WO200053216 (Пункт 1; Страница 41); WO2004065576 (Пункт 1); WO2004020583 (Пункт 9); WO2003004529 (Страницы 128-132); WO200053216 (Пункт 1; Страница 42); MIM:600997.

(23) *ASLG659 (B7h)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AX092328

Номер версии Genbank AX092328,1 GI:13444478

Дата обновления записи Genbank Jan 26, 2011 07:37 AM

Перекрестные ссылки

US2004/0101899 (Пункт 2); WO2003104399 (Пункт 11); WO2004000221 (Фиг 3); US2003/165504 (Пункт 1); US2003/124140 (Пример 2); US2003/065143 (Фиг 60);

WO2002/102235 (Пункт 13; Страница 299); US2003/091580 (Пример 2); WO2002/10187 (Пункт 6; Фиг 10); WO2001/94641 (Пункт 12; Фиг 7b); WO2002/02624 (Пункт 13; Фиг 1A-1B); US2002/034749 (Пункт 54; Страницы 45-46); WO2002/06317 (Пример 2; Страницы 320-321, Пункт 34; Страницы 321-322); WO2002/71928 (Страницы 468-469); WO2002/02587 (Пример 1; Фиг 1); WO2001/40269 (Пример 3; Страницы 190-192); WO2000/36107 (Пример 2; Страницы 205-207); WO2004/053079 (Пункт 12); WO2003/004989 (Пункт 1); WO2002/71928 (Страницы 233-234, 452-453); WO 01/16318.

(24) *PSCA (предшественник антигена стволовых клеток предстательной железы)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AJ297436

Номер версии Genbank AJ297436,1 GI:9367211

Дата обновления записи Genbank Feb 1, 2011 11:25 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank CAB97347

Номер версии Genbank CAB97347,1 GI:9367212

Дата обновления записи Genbank Feb 1, 2011 11:25 AM

Перекрестные ссылки

Reiter R.E., *et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 1735-1740, 1998; Gu Z., *et al Oncogene* 19, 1288-1296, 2000; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2000) 275(3):783-788; WO2004/022709; EP1394274 (Пример 11); US2004/018553 (Пункт 17); WO2003/008537 (Пункт 1); WO2002/81646 (Пункт 1; Страница 164); WO2003/003906 (Пункт 10; Страница 288); WO2001/40309 (Пример 1; Фиг 17); US2001/055751 (Пример 1; Фиг 1b); WO2000/32752 (Пункт 18; Фиг 1); WO98/51805 (Пункт 17; Страница 97); WO98/51824 (Пункт 10; Страница 94); WO98/40403 (Пункт 2; Фиг 1B); Учетный номер: O43653; EMBL; AF043498; AAC39607,1.

(25) *GEDA*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AY260763

Номер версии Genbank AY260763,1 GI:30102448

Дата обновления записи Genbank Mar 11, 2010 02:24 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAP14954

Номер версии Genbank AAP14954,1 GI:30102449

Дата обновления записи Genbank Mar 11, 2010 02:24 AM

Перекрестные ссылки

AAP14954 белок подобный партнеру по слиянию липомы HMGIC /pid=AAP14954,1 - Homo sapiens (человек); WO2003/054152 (Пункт 20); WO2003/000842 (Пункт 1); WO2003/023013 (Пример 3, Пункт 20); US2003/194704 (Пункт 45); GI:30102449;

(26) *BAFF-R (рецептор фактора активации В-клеток, BLyS рецептор 3, BR3)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AF116456

Номер версии Genbank AF116456,1 GI:4585274

Дата обновления записи Genbank Mar 10, 2010 09:44 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAD25356

Номер версии Genbank AAD25356,1 GI:4585275

Дата обновления записи Genbank Mar 10, 2010 09:44 PM

Перекрестные ссылки

BAFF рецептор /pid=NP_443177,1 - Homo sapiens: Thompson, J.S., *et al Science* 293 (5537), 2108-2111 (2001); WO2004/058309; WO2004/011611; WO2003/045422 (Пример; Страница 32-33); WO2003/014294 (Пункт 35; Фиг. 6B); WO2003/035846 (Пункт 70; Страницы 615-616); WO2002/94852 (кол. 136-137); WO2002/38766 25 (Пункт 3; Страница 133); WO2002/24909 (Пример 3; Фиг. 3); MIM:606269; NP_443177,1; NM_052945_1; AF132600.

(27) *CD22 (В-клеточный рецептор, изоформа CD22-B, BL-CAM, Lyb-8, Lyb8, SIGLEC-2, FLJ22814)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AK026467

Номер версии Genbank AK026467,1 GI:10439337

Дата обновления записи Genbank Sep 11, 2006 11:24 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank BAB15489

Номер версии Genbank BAB15489,1 GI:10439338

Дата обновления записи Genbank Sep 11, 2006 11:24 PM

Перекрестные ссылки

Wilson *et al* (1991) *J. Exp. Med.* 173:137-146; 30 WO2003/072036 (Пункт 1; Фиг 1); IM:107266; NP_001762,1; NM_001771_1.

(27a) *CD22 (CD22 молекула)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank X52785

Номер версии Genbank X52785,1 GI:29778

Дата обновления записи Genbank Feb 2, 2011 10:09 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank CAA36988

Номер версии Genbank CAA36988,1 GI:29779

Дата обновления записи Genbank Feb 2, 2011 10:09 AM

Перекрестные ссылки

Stamenkovic I. et al., *Nature* 345 (6270), 74-77 (1990)??

Другая информация

Официальное обозначение: CD22

Другие названия: SIGLEC-2, SIGLEC2

Другие обозначения: В-клеточный рецептор CD22; молекула клеточной адгезии В-лимфоцитов; BL-CAM; антиген CD22; Поверхностный антиген Т-клеток Leu-14; связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 2; связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 2

АНТИТЕЛА

G5/44 (инотузумаб): DiJoseph JF.,et al *Cancer Immunol Immunother.* 2005 Jan;54(1):11-24.

Эпратузумаб - Goldenberg DM., et al *Expert Rev Anticancer Ther.* 6(10): 1341-53, 2006.

(28) *CD79a (CD79A, CD79альфа), иммуноглобулин-ассоциированный альфа, специфичный В-клеточный белок, который ковалентно взаимодействует с Ig-бета (CD79B) и образует комплекс на поверхности с 35 молекулами Ig M, передает сигнал, вовлеченный в дифференцировку В-клеток), pI: 4,84, MW: 25028 TM: 2 [P] Расположение гена в хромосоме: 19q13,2).*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_001783

Номер версии Genbank NM_001783,3 GI:90193587

Дата обновления записи Genbank Jun 26, 2012 01:48 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_001774

Номер версии Genbank NP_001774,1 GI:4502685

Дата обновления записи Genbank Jun 26, 2012 01:48 PM

Перекрестные ссылки

WO2003/088808, US2003/0228319; WO2003/062401 (пункт 9); US2002/150573 (пункт 4, Страницы 13-14); WO99/58658 (пункт 13, Фиг 16); WO92/07574 (Фиг 1); US5644033; Ha *et al* (1992) *J. Immunol.* 148(5):1526-1531; Müller *et al* (1992) *Eur. J. Immunol..* 22:1621-1625; Hashimoto *et al* (1994) *Immunogenetics* 40(4):287-295; Preud'homme *et al* (1992) *Clin. Exp.* 5 *Immunol.* 90(1):141-146; Yu *et al* (1992) *J. Immunol.* 148(2) 633-637; Sakaguchi *et al* (1988) *EMBO J.* 7(11):3457-3464.

(29) *CXCR5 (Рецептор лимфомы Беркитта1, связанный с G-белком рецептор, который активируется хемокином CXCL13, функционирует при миграции лимфоцитов и в гуморальных реакциях иммунитета, играет роль в инфекции HIV-2 и, возможно, развитии СПИДа, лимфомы, миеломы и лейкоза); 372 аа, pI: 8,54 MW: 41959 TM: 7 [P] Расположение гена в хромосоме: 11q23,3.*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_001716

Номер версии Genbank NM_001716,4 GI:342307092

Дата обновления записи Genbank Sep 30, 2012 01:49 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_001707

Номер версии Genbank NP_001707,1 GI:4502415

Дата обновления записи Genbank Sep 30, 2012 01:49 PM

Перекрестные ссылки

WO2004/040000; WO2004/015426; US2003/105292 (Пример 2); US6555339 (Пример 2); WO2002/61087 (Фиг. 1); WO2001/57188 (Пункт 20, Страница 269); WO2001/72830 (Страницы 12-13); WO2000/22129 (Пример 1, Страницы 152-153, 15 Пример 2, Страницы 254-256); WO99/28468 (Пункт 1, Страницы 38); US5440021 (Пример 2, кол. 49-52); WO94/28931 (Страницы 56-58); WO92/17497 (Пункт 7, Фиг. 5); Dobner *et al* (1992) *Eur. J. Immunol.* 22:2795-2799; Barella *et al* (1995) *Biochem. J.* 309:773-779

(30) *HLA-DOB (бета-субъединица молекулы MHC класса II (Ia антиген), которая связывает пептиды и представляет их CD4+ Т-лимфоцитам); 273 aa, pI: 6,56, MW: 30820.TM: 1 [P] Расположение гена в хромосоме: 6p21,3)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_002120

Номер версии Genbank NM_002120,3 GI:118402587

Дата обновления записи Genbank Sep 8, 2012 04:46 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_002111

Номер версии Genbank NP_002111,1 GI:4504403

Дата обновления записи Genbank Sep 8, 2012 04:46 PM

Перекрестные ссылки

Tonnelle *et al* (1985) *EMBO J.* 4(11):2839-2847; Jonsson *et al* (1989) *Immunogenetics* 29(6):411-413; Beck *et al* (1992) *J. Mol. Biol.* 228:433-441; Strausberg *et al* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 99:16899- 16903; Servenius *et al* (1987) *J. Biol. Chem.* 262:8759-8766; Beck *et al* (1996) *J. Mol. Biol.* 25 255:1-13; Naruse *et al* (2002) *Tissue Antigens* 59:512-519; WO99/58658 (пункт 13, Фиг 15); US6153408 (кол. 35-38); US5976551 (кол. 168-170); US6011146 (кол. 145-146); Kasahara *et al* (1989) *Immunogenetics* 30(1):66-68; Larhammar *et al* (1985) *J. Biol. Chem.* 260(26):14111-14119

(31) *P2X5 (пуринергический рецепторный P2X лиганд-активируемый ионный канал 5, ионный канал, зависимый от внеклеточного АТФ, может быть вовлечен в синаптическую передачу и нейрогенез, недостаточность может вносить вклад в*

патофизиологию идипатической нестабильности детрузора); 422 аа), pI: 7,63, MW: 47206 TM: 1 [P] Расположение гена в хромосоме: 17p13,3).

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_002561

Номер версии Genbank NM_002561,3 GI:325197202

Дата обновления записи Genbank Jun 27, 2012 12:41 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_002552

Номер версии Genbank NP_002552,2 GI:28416933

Дата обновления записи Genbank Jun 27, 2012 12:41 AM

Перекрестные ссылки

Le *et al* (1997) *FEBS Lett.* 418(1-2):195-199; WO2004/047749; WO2003/072035 (пункт 10); Touchman *et al* (2000) *Genome Res.* 10:165-173; WO2002/22660 (пункт 20); WO2003/093444 (пункт 1); WO2003/087768 (пункт 1); WO2003/029277 (страница 82)

(32) *CD72 (антиген В-клеточной дифференцировки CD72, Lyb-2); 359 аа, pI: 8,66, MW: 40225, TM: 1 [P] Расположение гена в хромосоме: 9p13,3).*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_001782

Номер версии Genbank NM_001782,2 GI:194018444

Дата обновления записи Genbank Jun 26, 2012 01:43 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_001773

Номер версии Genbank NP_001773,1 GI:4502683

Дата обновления записи Genbank Jun 26, 2012 01:43 PM

Перекрестные ссылки

WO2004042346 (пункт 65); WO2003/026493 (Страницы 51-52, 57-58); WO2000/75655 (Страницы 105-106); Von Hoegen *et al* (1990) *J. Immunol.* 144(12):4870-4877; Strausberg *et al* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 99:16899-16903.

(33) *LY64 (антиген лимфоцитов 64 (RP105), мембранный белок I типа семейства лейцин-богатых повторов (LRR), регулирует активацию В-клеток и апоптоз,*

потеря функции связана с повышенной активностью заболевания у пациентов, страдающих системной красной волчанкой); 661 аа, pI: 6,20, MW: 74147 TM: 1 [P] Расположение гена в хромосоме: 5q12).

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_005582

Номер версии Genbank NM_005582,2 GI:167555126

Дата обновления записи Genbank Sep 2, 2012 01:50 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_005573

Номер версии Genbank NP_005573,2 GI:167555127

Дата обновления записи Genbank Sep 2, 2012 01:50 PM

Перекрестные ссылки

US2002/193567; WO97/07198 (пункт 11, Страницы 39-42); Miura *et al* (1996) 15 *Genomics* 38(3):299-304; Miura *et al* (1998) *Blood* 92:2815-2822; WO2003/083047; WO97/44452 (пункт 8, Страницы 57-61); WO2000/12130 (Страницы 24-26).

(34) *FcRH1 (белок, подобный Fc-рецептору 1, предполагаемый рецептор для Fc-домена иммуноглобулина, который содержит Ig-подобный домен типа C2 и ITAM-домен, может принимать участие в дифференцировке B-лимфоцитов); 429 аа, pI: 5,28, MW: 46925 TM: 1 [P] Расположение гена в хромосоме: 1q21-1q22)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_052938

Номер версии Genbank NM_052938,4 GI:226958543

Дата обновления записи Genbank Sep 2, 2012 01:43 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_443170

Номер версии Genbank NP_443170,1 GI:16418419

Дата обновления записи Genbank Sep 2, 2012 01:43 PM

Перекрестные ссылки

WO2003/077836; WO2001/38490 (пункт 6, Фиг 18E-1-18-E-2); Davis *et al* (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 98(17):9772-9777; WO2003/089624 (пункт 8); EP1347046 (пункт 1); WO2003/089624 (пункт 7).

(35) *IRTA2 (рецептор иммуноглобулинового надсемейства, асоциированный с транслокацией, 2, предполагаемый иммунорецептор, принимающий возможное участие в развитии В-клеток и лимфомагенезе; при некоторых злокачественных В-клеточных заболеваниях наблюдается дерегуляция гена транслокацией); 977 аа, pI: 6,88, MW: 106468, TM: 1 [P] Расположение гена в хромосоме: 1q21)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AF343662

Номер версии Genbank AF343662,1 GI:13591709

Дата обновления записи Genbank Mar 11, 2010 01:16 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAK31325

Номер версии Genbank AAK31325,1 GI:13591710

Дата обновления записи Genbank Mar 11, 2010 01:16 AM

Перекрестные ссылки

AF343663, AF343664, AF343665, AF369794, AF397453, AK090423, AK090475, AL834187, AY358085; Mouse:AK089756, AY158090, AY506558; NP_112571,1; WO2003/024392 (пункт 2, Фиг 97); Nakayama *et al* (2000) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 277(1):124-127; WO2003/077836; WO2001/38490 (пункт 3, Фиг 18B-1-18B-2).

(36) *TENB2 (TMEFF2, томорегулин, TPEF, HPP1, TR, предполагаемый трансмембранный протеогликан, относящийся к семейству факторов роста EGF/херегулин и фоллистатина); 374 аа)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AF179274

Номер версии Genbank AF179274,2 GI:12280939

Дата обновления записи Genbank Mar 11, 2010 01:05 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAD55776

Номер версии Genbank AAD55776,2 GI:12280940

Дата обновления записи Genbank Mar 11, 2010 01:05 AM

Перекрестные ссылки

NCBI Учетный номер: AAD55776, AAF91397, AAG49451, NCBI RefSeq: NP_057276; NCBI Gene: 23671; OMIM: 605734; SwissProt Q9UIK5; AY358907, CAF85723, CQ782436; WO2004/074320; JP2004113151; WO2003/042661; WO2003/009814; EP1295944 (Страницы 69-70); WO2002/30268 (страница 329); WO2001/90304; US2004/249130; US2004/022727; WO2004/063355; US2004/197325; US2003/232350; 5 US2004/005563; US2003/124579; Horie *et al* (2000) *Genomics* 67:146-152; Uchida *et al* (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 266:593-602; Liang *et al* (2000) *Cancer Res.* 60:4907-12; Glynne-Jones *et al* (2001) *Int J Cancer.* Oct 15; 94(2):178-84.

(37) *PSMA – FOLH1 (фолат гидролаза (специфический мембранный антиген клеток предстательной железы) 1)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank M99487

Номер версии Genbank M99487,1 GI:190663

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:48 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAA60209

Номер версии Genbank AAA60209,1 GI:190664

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:48 AM

Перекрестные ссылки

Israeli R.S., et al *Cancer Res.* 53 (2), 227-230 (1993)

Другая информация

Официальное обозначение: FOLH1

Другие названия: GIG27, FGCP, FOLH, GCP2, GCPII, NAALAD1, NAALAdase, PSM, PSMA, mGCP

Другие обозначения: N-ацетилированная альфа-связанная кислая дипептидаза 1; N-ацетилированная альфа-связанная кислая дипептидаза I; NAALADase I; белок 27 ингибирующего клеточный рост гена; фолилполи-гамма-глутамат карбоксипептидаза; глутаматкарбоксилаза II; глутаматкарбоксипептидаза 2; глутаматкарбоксипептидаза II; мембранная глутаматкарбоксипептидаза; вариант F специфического мембранного антигена простаты; птероилполи-гамма-глутаматкарбоксипептидаза.

АНТИТЕЛА

US 7666425:

Антитела производятся гибридомами, имеющими следующие ссылки ATCC: учетный номер ATCC NO HB-12101, учетный номер ATCC NO HB-12109, учетный номер ATCC NO HB-12127 и учетный номер ATCC NO HB-12126.

Proscan: моноклональное антитело, выбранное из группы, состоящей из 8H12, 3E11, 17G1, 29B4, 30C1 и 20F2 (US 7,811,564; Moffett S., et al *Hybridoma (Larchmt).* 2007 Dec;26(6):363-72).

Cytogen: моноклональные антитела 7E11-C5 (учетный номер ATCC NO HB 10494) и 9H10-A4 (учетный номер ATCC NO HB11430) – US 5,763,202

GlycoMimetics: NUH2 - учетный номер ATCC NO HB 9762 (US 7,135,301)

Human Genome Science: HPRAJ70 - учетный номер ATCC NO 97131 (US 6,824,993); Аминокислотная последовательность, кодируемая клоном кДНК (HPRAJ70), депонированным Американской коллекции клеточных культур («ATCC») как Депозит NO 97131

Medarex: Anti-PSMA антитела, которые не содержат остатков фукозила - US 7875278

Мышиные анти-PSMA антитела включают 3F5,4G6, 3D7,1.1, 4E10-1,14, 3E11, 4D8, 3E6, 3C9, 2C7, 1G3, 3C4, 3C6, 4D4, 1G9, 5C8B9, 3G6, 4C8B9, и моноклональные антитела. Секреции гибридом 3F5,4G6, 3D7,1.1, 4E10-1,14, 3E11, 4D8, 3E6, 3C9, 2C7, 1G3, 3C4, 3C6, 4D4, 1G9, 5C8B9, 3G6 или 4C8B9 были публично депонированы и описаны в патенте США № 6159508. Релевантные гибридомы были публично депонированы и описаны в патенте США № 6107090. Кроме того, гуманизированные анти-PSMA антитела, в том числе гуманизированную версию J591, описаны более подробно в публикации PCT WO 02/098897.

Другие мышиные антитела античеловеческие PSMA антитела были описаны в данной области техники, такие как mAb 107-1A4 (Wang, S. et al. (2001) Int. J. Cancer 92:871-876) и mAb 2C9 (Kato, K. et al. (2003) Int. J. Urol. 10:439-444).

Примеры человеческих антител против ПСМА моноклональных антител включают 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 и 1C3 антитела, выделенные и структурно охарактеризованные, как первоначально описано в публикациях PCT WO 01/09192 и WO 03/064606 и в предварительной заявке на патент США № 60/654125, озаглавленной «Human Monoclonal Antibodies to Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)», поданной 18 февраля 2005 г. Аминокислотные последовательности V.суб.H 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 и 1C3 показаны в SEQ ID NOs: 1-9, соответственно. Аминокислотные последовательности V.суб.L 4A3, 7F12, 8C12, 8A11, 16F9, 2A10, 2C6, 2F5 b 1C3 показаны в SEQ ID NOs: 10-18, соответственно.

Другие человеческие анти-PSMA антитела включают антитела, описанные в публикации PCT WO 03/034903 и заявке на патент США № 2004/0033229.

NW Biotherapeutics: клеточная линия гибридомы, выбранная из группы, состоящей из 3F5,4G6, имеющая учетный номер ATCC HB12060, 3D7-1.I. имеющая учетный номер ATCC HB12309, 4E10-1,14 имеющая учетный номер ATCC HB12310, 3E11 (ATCC HB12488), 4D8 (ATCC HB12487), 3E6 (ATCC HB12486), 3C9 (ATCC HB12484), 2C7 (ATCC HB12490), 1G3 (ATCC HB12489), 3C4 (ATCC HB12494), 3C6 (ATCC HB12491), 4D4 (ATCC HB12493), 1G9 (ATCC HB12495), 5C8B9 (ATCC HB12492) и 3G6 (ATCC HB12485) – см. US 6,150,508

PSMA Development Company / Progenics / Cytogen – Seattle Genetics: mAb 3,9, полученное с помощью гибридомы, депонированной под учетным номером ATCC NO PTA-3258 или mAb 10,3, полученное с помощью гибридомы, депонированной под учетным номером ATCC NO PTA-3347 - US 7850971

PSMA Development Company– Композиции PSMA антител (US 20080286284, Таблица 1)

Данная заявка является выделенной заявкой на патент США № 10/395894, поданной 21 марта 2003 (US 7850971)

University Hospital Freiburg, Germany - mAbs 3/A12, 3/E7 и 3/F11 (Wolf P., et al *Prostate*. 2010 Apr 1;70(5):562-9).

(38) *SST (Рецептор соматостатина; обратите внимание, что есть 5 подтипов)*

(38,1) SSTR2 (*Рецептор соматостатина* 2)

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_001050

Номер версии Genbank NM_001050,2 GI:44890054

Дата обновления записи Genbank Aug 19, 2012 01:37 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_001041

Номер версии Genbank NP_001041,1 GI:4557859

Дата обновления записи Genbank Aug 19, 2012 01:37 PM

Перекрестные ссылки

Yamada Y., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89 (1), 251-255 (1992); Susini C., et al Ann Oncol. 2006 Dec;17(12):1733-42

Другая информация

Официальное обозначение: SSTR2

Другие обозначения: SRIF-1; SS2R; *рецептор соматостатина тип* 2

(38,2) SSTR5 (*рецептор соматостатина* 5)

Нуклеотид

Учетный номер Genbank D16827

Номер версии Genbank D16827,1 GI:487683

Дата обновления записи Genbank Aug 1, 2006 12:45 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank BAA04107

Номер версии Genbank BAA04107,1 GI:487684

Дата обновления записи Genbank Aug 1, 2006 12:45 PM

Перекрестные ссылки

Yamada,Y., et al *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 195 (2), 844-852 (1993)

Другая информация

Официальное обозначение: SSTR5

Другие названия: SS-5-R

Другие обозначения: *рецептор соматостатина подтип* 5; *рецептор соматостатина тип* 5

(38,3) SSTR1
(38,4)SSTR3
(38,5) SSTR4

AvB6 – обе субединицы (39+40)

(39) *ITGAV (Интегрин, альфа V;*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank M14648 J02826 M18365

Номер версии Genbank M14648,1 GI:340306

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:56 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAA36808

Номер версии Genbank AAA36808,1 GI:340307

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:56 AM

Перекрестные ссылки

Suzuki S., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83 (22), 8614-8618 (1986)

Другая информация

Официальное обозначение: ITGAV

Другие названия: CD51, MSK8, VNRA, VTNR

Другие обозначения: антиген, определенный моноклональным антителом L230; интегрин альфа-V; интегрин альфа-Vбета3; интегрин, альфа V (рецептор витронектина, альфа полипептид, антиген CD51); альфа субъединица рецептора витронектина

(40) *ITGB6 (интегрин, бета 6)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_000888

Номер версии Genbank NM_000888,3 GI:9966771

Дата обновления записи Genbank Jun 27, 2012 12:46 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_000879

Номер версии Genbank NP_000879,2 GI:9625002

Дата обновления записи Genbank Jun 27, 2012 12:46 AM

Перекрестные ссылки

Sheppard D.J., et al *Biol. Chem.* 265 (20), 11502-11507 (1990)

Другая информация

Официальное обозначение: ITGB6

Другие обозначения: интегрин бета -6

АНТИТЕЛА

Biogen: US 7943742 - Гибридомные клоны 6,3G9 и 6,8G6 были депонированы ATCC, учетные номера ATCC PTA-3649 и -3645, соответственно.

Biogen: US7465449 - Согласно некоторым вариантам реализации антитело содержит те же последовательности полипептида тяжелой и легкой цепи, как антитело, продуцируемое гибридомой 6,1A8, 6,3G9, 6,8G6, 6,2B1, 6,2B10, 6,2A1, 6,2E5, 7,1G10, 7,7G5 или 7,1C5.

Centocor (J&J): US7,550,142; US7,163,681

Например в US 7,550,142 - антитело, имеющее вариабельные области человеческого тяжелой цепи и человеческой легкой цепи, содержащие аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8.

Seattle Genetics: 15H3 (Ryan MC., et al Cancer Res April 15, 2012; 72(8 Supplement): 4630)

(41) *CEACAM5 (молекула 5 клеточной адгезии, связанной с карциноэмбриональным антигеном)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank M17303

Номер версии Genbank M17303,1 GI:178676
Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:47 AM

Полипептид
Учетный номер Genbank AAB59513
Номер версии Genbank AAB59513,1 GI:178677
Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:47 AM

Перекрестные ссылки
Beauchemin N., et al *Mol. Cell. Biol.* 7 (9), 3221-3230 (1987)

Другая информация
Официальное обозначение: CEACAM5
Другие названия: CD66e, CEA
Другие обозначения: антиген мекония 100

АНТИТЕЛА
AstraZeneca-MedImmune:US 20100330103; US20080057063; US20020142359

- Например, антитело, имеющее определяющие комплементарность области (CDR) со следующей последовательностью: тяжелая цепь; CDR1 - DNYMH, CDR2 - WIDPENGDTE YAPKFRG, CDR3 - LIYAGYLAMD Y; и легкая цепь CDR1 - SASSSVTYMH, CDR2 - STSNLAS, CDR3 - QQRSTYPLT.
- Гибридома 806,077 депонированная в Европейской коллекции клеточных культур (ECACC) как NO 96022936.

Research Corporation Technologies, Inc.:US5047507

Bayer Corporation: US6013772

BioAlliance: US7982017; US7674605

- US 7674605
  - антитело, содержащее последовательность вариабельной области тяжелой цепи из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1,

и последовательность вариабельной области легкой цепи из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:2.

- антитело, содержащее последовательность вариабельной области тяжелой цепи из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и последовательность вариабельной области легкой цепи из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:6.

Celltech Therapeutics Limited: US5,877,293

The Dow Chemical Company: US5472693; US6417337; US6333405

US5472693 – например, ATCC NO CRL-11215

US6417337 – например, ATCC CRL-12208

US6333405 – например, ATCC CRL-12208

Immunomedics, Inc: US7534431; US7230084; US7300644; US6730300; US20110189085

- антитело, имеющее CDR вариабельной области легкой цепи, содержат: CDR1 содержит KASQDVGTSVA (SEQ ID NO: 20); CDR2 содержит WTSTRHT (SEQ ID NO: 21); и CDR3 содержит QQYSLYRS (SEQ ID NO: 22);

  и CDR вариабельной области тяжелой цепи указанного анти-CEA антитела содержат: CDR1 содержит TYWMS (SEQ ID NO: 23); CDR2 содержит EIHPDSSTINYAPSLKD (SEQ ID NO: 24); и CDR3 содержит LYFGFPWFAY (SEQ ID NO: 25).

US20100221175; US20090092598; US20070202044; US20110064653; US20090185974; US20080069775.

(42) *MET (мет прото-онкоген; рецептор фактора роста гепатоцитов)*

<u>Нуклеотид</u>

Учетный номер Genbank M35073

Номер версии Genbank M35073,1 GI:187553

Дата обновления записи Genbank Mar 6, 2012 11:12 AM

<u>Полипептид</u>

Учетный номер Genbank AAA59589

Номер версии Genbank AAA59589,1 GI:553531

Дата обновления записи Genbank Mar 6, 2012 11:12 AM

Перекрестные ссылки

Dean M., et al *Nature* 318 (6044), 385-388 (1985)

Другая информация

Официальное обозначение: MET

Другие названия: AUTS9, HGFR, RCCP2, c-Met

Другие обозначения: рецептор HGF; рецептор HGF/SF; SF рецептор; рецептор фактора роста гепатоцитов; мет прото-онкоген тирозинкиназа; прото-онкоген c-Met; рецептор рассеивающего фактора; тирозин-протеинкинаа Met

АНТИТЕЛА

Abgenix/Pfizer: US20100040629

например, антитело, полученное с помощью гибридомы 13.3.2, имеющее American Type Culture Collection (ATCC) учетный номер PTA-5026; антитело, полученное с помощью гибридомы 9.1.2, имеющее учетный номер ATCC PTA-5027; антитело, полученное с помощью гибридомы 8.70.2, имеющее учетный номер ATCC PTA-5028; или антитело, полученное с помощью гибридомы 6.90.3, имеющее учетный номер ATCC PTA-5029.

Amgen/Pfizer: US20050054019

например, антитело, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 2 где X2 представляет собой глютамат и X4 представляет собой серин, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 4 где X8 представляет собой аланин, без сигнальных последовательностей; антитело, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 6, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 8, без сигнальных последовательностей; антитело, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 10, и легкую цепь имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 12, без сигнальных последовательностей; или антитело, содержащее тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO:

14, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 16, без сигнальных последовательностей.

Agouron Pharmaceuticals (В настоящее время Pfizer): US20060035907

Eli Lilly: US20100129369

Genentech: US5686292; US20100028337; US20100016241; US20070129301; US20070098707; US20070092520, US20060270594; US20060134104; US20060035278; US20050233960; US20050037431

US 5686292 – например, ATCC HB-11894 и ATCC HB-11895

US 20100016241 – например, ATCC HB-11894 (гибридома 1A3,3.13) или HB-11895 (гибридома 5D5,11,6)

National Defense Medical Center, Taiwan: Lu RM., et al Biomaterials. 2011 Apr;32(12):3265-74.

Novartis: US20090175860

- например, антитело, содержащее последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи 4687, где последовательности CDR1, CDR2, и CDR3 тяжелой цепи 4687 представляют собой остатки 26-35, 50-65, и 98-102, соответственно, SEQ ID NO: 58; и последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи 5097, где последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи 5097 представляют собой остатки 24-39,55-61 и 94-100 SEQ ID NO: 37.

Pharmacia Corporation: US20040166544

Pierre Fabre: US20110239316, US20110097262, US20100115639

Sumsung: US 20110129481 – например, моноклональное антитело, полученное из клеток гибридомы, имеющей учетный номер KCLRF-BP-00219 или учетный номер KCLRF-BP-00223.

Samsung: US 20110104176 – например, антитело, полученное из клеток гибридомы, имеющей учетный номер: KCLRF-BP-00220.

University of Turin Medical School: DN-30 Pacchiana G., et al *J Biol Chem.* 2010 Nov 12;285(46):36149-57

Van Andel Research Institute: Jiao Y., et al *Mol Biotechnol.* 2005 Sep;31(1):41-54.

(43) *MUC1 (муцин 1, связанный с клеточной поверхностью)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank J05581

Номер версии Genbank J05581,1 GI:188869

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:48 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAA59876

Номер версии Genbank AAA59876,1 GI:188870

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:48 AM

Перекрестные ссылки

Gendler S.J., et al *J. Biol. Chem.* 265 (25), 15286-15293 (1990)

Другая информация

Официальное обозначение: MUC1

Другие названия: RP11-263K19,2, CD227, EMA, H23AG, KL-6, MAM6, MUC-1, MUC-1/SEC, MUC-1/X, MUC1/ZD, PEM, PEMT, PUM

Другие обозначения: антиген DF3; антиген H23; антиген DF3 связанный с карциномой молочной железы; связанный с карциномой муцин; episialin; krebs von den Lungen-6; муцин 1, трансмембранный; муцин-1; арахис-реактивный муцин мочевого пузыря; полиморфный эпителиальный муцин; ассоциированный с опухолью эпителия муцин; ассоциированный с опухолью эпителия мембранный антиген; ассоциированный с опухолью муцин.

АНТИТЕЛА

AltaRex- Quest Pharma Tech: US 6,716,966 – например, антитело Alt-1, полученное с помощью гибридомы ATCC No PTA-975.

AltaRex- Quest Pharma Tech: US7,147,850

CRT: 5E5 - Sørensen AL., et al *Glycobiology* vol. 16 NO 2 pp. 96–107, 2006; HMFG2 – Burchell J., et al *Cancer Res.*, 47, 5476–5482 (1987)

Glycotope GT-MAB: GT-MAB 2,5-GEX (Website: http://www.glycotope.com/pipeline/pankomab-gex)

Immunogen: US7,202,346

- например, антитело MJ-170: клеточной линии гибридомы MJ-170 учетный номер ATCC NO PTA-5286 Моноклональное антитело MJ-171: клеточной линии гибридомы MJ-171 учетный номер ATCC NO PTA-5287; monoclonal антитело MJ-172: клеточной линии гибридомы MJ-172 учетный номер ATCC NO PTA-5288; или моноклональное антитело MJ-173: клеточной линии гибридомы MJ-173 учетный номер ATCC NO PTA-5302

Immunomedics: US 6,653,104

Ramot Tel Aviv Uni: US7,897,351

Regents Uni. CA: US 7,183,388; US20040005647; US20030077676.

Roche GlycArt: US8,021,856

Russian National Cancer Research Center: Imuteran- Ivanov PK., et al *Biotechnol J.* 2007 Jul;2(7):863-70

Technische Univ Braunschweig: (IIB6, HT186-B7, HT186-D11, HT186-G2, HT200-3A-C1, HT220-M-D1, HT220-M-G8) - Thie H., et al *PLoS One.* 2011 Jan 14;6(1):e15921

(44) *CA9 (карбоангидраза IX)*

<u>Нуклеотид</u>

Учетный номер Genbank . X66839

Номер версии Genbank X66839,1 GI:1000701

Дата обновления записи Genbank Feb 2, 2011 10:15 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank CAA47315

Номер версии Genbank CAA47315,1 GI:1000702

Дата обновления записи Genbank Feb 2, 2011 10:15 AM

Перекрестные ссылки

Pastorek J., et al *Oncogene* 9 (10), 2877-2888 (1994)

Другая информация

Официальное обозначение: CA9

Другие названия: CAIX, MN

Другие обозначения: CA-IX; P54/58N; RCC-ассоциированный антиген G250; RCC-ассоциированный белок G250; карбонатдегидратаза IX; карбоангидраза 9; карбоандегидратаза; мембранный антиген MN; pMW1; ассоциированный с почечно-клеточной карциномой антиген G250

АНТИТЕЛА

Abgenix/Amgen: US20040018198

Affibody: Anti-CAIX Affibody molecules
(http://www.affibody.com/en/Product-Portfolio/Pipeline/)

Bayer: US7,462,696

Bayer/Morphosys: 3ee9 mAb - Petrul HM., et al *Mol Cancer Ther.* 2012 Feb;11(2):340-9

Harvard Medical School: Антитела G10, G36, G37, G39, G45, G57, G106, G119, G6, G27, G40 и G125. Xu C., et al *PLoS One*. 2010 Mar 10;5(3):e9625

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences (Bayer) - US5955075

- например, M75- учетный номер ATCC NO HB 11128 или MN12 – учетный номер ATCC NO HB 11647

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences: US7,816,493

- например, M75 моноклональное антитело, которое секретируется из гибридомы VU-M75, которое было депонировано в American Type

Culture Collection под номером ATCC NO HB 11128; или V/10 моноклональное антитело, которое секретируется из гибридомы V/10-VU, которое было депонировано в International Depository Authority of the Belgian Coordinated Collection of Microorganisms (BCCM) в Laboratorium voor Moleculaire Bioloqie-Plasmidencollectie (LMBP) в Universeit Gent in Gent, Belgium, под учетным номером NO LMBP 6009CB.

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences US20080177046; US20080176310; US20080176258; US20050031623

Novartis: US20090252738

Wilex: US7,691,375 – например, антитело полученное с помощью гибридомы клеточной линии DSM ASC 2526.

Wilex: US20110123537; Rencarex: Kennett RH., et al *Curr Opin Mol Ther.* 2003 Feb;5(1):70-5

Xencor: US20090162382

(45) *EGFRvIII (рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), вариант транскрипта 3,*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_201283

Номер версии Genbank NM_201283,1 GI:41327733

Дата обновления записи Genbank Sep 30, 2012 01:47 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_958440

Номер версии Genbank NP_958440,1 GI:41327734

Дата обновления записи Genbank Sep 30, 2012 01:47 PM

Перекрестные ссылки

Batra SK., et al *Cell Growth Differ* 1995;6:1251–1259.

АНТИТЕЛА:

US7628986 и US7736644 (Amgen)

Например, аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи, выбранная из группы, состоящей из SEQ ID NO: 142 и вариантов, и аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи, выбранная из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 144 и вариантов.

US20100111979 (Amgen)

Например, антитело, содержащее аминокислотная последовательность тяжелой цепи, содержащую:

CDR1, состоящая из последовательности, выбранной из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей для области CDR1 антитела 13,1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16), и 333 (SEQ ID NO: 17);

CDR2 состоящая из последовательности, выбранной из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей для области CDR2 антитела 13,1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16), и 333 (SEQ ID NO: 17); и

CDR3 состоящая из последовательности, выбранной из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей для области CDR3 антитела 13,1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16), и 333 (SEQ ID NO: 17).

US20090240038 (Amgen)

Например, антитело, имеющее по меньшей мере один полипептид тяжелой и легкой цепи, содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144 и любой их комбинации.

US20090175887 (Amgen)

Например, антитело, имеющее аминокислотную последовательность тяжелой цепи, выбранную из группы, состоящей из аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела 13,1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16), anıd 333 (SEQ ID NO: 17).

US20090156790 (Amgen)

Например, антитело, имеющее полипептид тяжелой цепи и полипептид легкой цепи, в котором по меньшей мере один из полипептидов тяжелой и легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144 и любой их комбинации.

US20090155282, US20050059087 и US20050053608 (Amgen)

Например, аминокислотная последовательность тяжелой цепи антитела, выбранную из группы, состоящей из аминокислотной последовательности тяжелой цепи антитела 13,1.2 (SEQ ID NO: 138), 131 (SEQ ID NO: 2), 170 (SEQ ID NO: 4), 150 (SEQ ID NO: 5), 095 (SEQ ID NO: 7), 250 (SEQ ID NO: 9), 139 (SEQ ID NO: 10), 211 (SEQ ID NO: 12), 124 (SEQ ID NO: 13), 318 (SEQ ID NO: 15), 342 (SEQ ID NO: 16) и 333 (SEQ ID NO: 17).

MR1-1 (US7,129,332; Duke)

Например, вариант антитела, имеющего последовательность SEQ ID NO18 м заменами S98P-T99Y в CDR3 VH, и F92W в CDR3 VL.

L8A4, H10, Y10 (Wikstrand CJ., et al *Cancer Res.* 1995 Jul 15;55(14):3140-8; Duke)

US20090311803 (Harvard University)

Например, SEQ ID NO:9 для последовательности вариабельной области тяжелой цепи антитела, и SEQ ID NO: 3 для последовательности вариабельной области легкой цепи антитела

US20070274991 (EMD72000, также известный как matuzumab; Harvard University)

Например, SEQ ID NOs: 3 и 9 для легкой цепи и тяжелой цепи, соответственно

US6129915 (Schering)

Например, SEQ. ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

mAb CH12 - Wang H., et al *FASEB J.* 2012 Jan;26(1):73-80 (Shanghai Cancer Institute).

RAbDMvIII - Gupta P., et al *BMC Biotechnol.* 2010 Oct 7;10:72 (Stanford University Medical Center).

mAb Ua30 - Ohman L., et al Tumour Biol. 2002 Mar-Apr;23(2):61-9 (Uppsala University).

Han DG., et al *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2010 Jan;30(1):25-9 (Xi'an Jiaotong University).

(46) *CD33 (молекула CD33)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank M_23197

Номер версии Genbank NM_23197,1 GI:180097

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:47 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAA51948

Номер версии Genbank AAA51948,1 GI:188098

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:47 AM

Перекрестные ссылки

Simmons D., et al *J. Immunol.* 141 (8), 2797-2800 (1988)

Другая информация

Официальное обозначение: CD33

Другие названия: SIGLEC-3, SIGLEC3, p67

Другие обозначения: CD33 антиген (gp67); gp67; миелоидный антиген CD33; связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 3; связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин

АНТИТЕЛА

H195 (Lintuzumab)- Raza A., et al *Leuk Lymphoma*. 2009 Aug;50(8):1336-44; US6759045 (Seattle Genetics/Immunomedics)

mAb OKT9: Sutherland, D.R. et al. *Proc Natl Acad Sci* USA 78(7): 4515-4519 1981, Schneider,C., et al *J Biol Chem* 257, 8516-8522 (1982)

mAb E6: Hoogenboom,H.R., et al *J Immunol* 144, 3211-3217 (1990)

US6590088 (Human Genome Sciences)

Например, SEQ ID NOs: 1 и 2 и учетный номер ATCC NO 97521

US7557189 (Immunogen)

Например, антитело или его фрагмент, содержащий вариабельную область тяжелой цепи, которая содержит три CDR, имеющую аминокислотые последовательности SEQ ID NOs:1-3 и вариабельную область легкой цепи, которая содержит три CDR, имеющую аминокислотые последовательности SEQ ID NOs:4-6.

(47) *CD19 (молекула CD19)*

<u>Нуклеотид</u>

Учетный номер Genbank NM_001178098

Номер версии Genbank NM_001178098,1 GI:296010920

Дата обновления записи Genbank Sep 10, 2012 12:43 AM

<u>Полипептид</u>

Учетный номер Genbank NP_001171569

Номер версии Genbank NP_001171569,1 GI:296010921

Дата обновления записи Genbank Sep 10, 2012 12:43 AM

<u>Перекрестные ссылки</u>

Tedder TF., et al J. Immunol. 143 (2): 712–7 (1989)

<u>Другая информация</u>

Официальное обозначение: CD19

Другие названия: B4, CVID3

Другие обозначения: В-лимфоцитарный антиген CD19; В-лимфоцитарный поверхностный антиген B4; Т-клеточный поверхностный антиген Leu-12; дифференцировочный антиген CD19

АНТИТЕЛА

Immunogen: HuB4 - Al-Katib AM., et al *Clin Cancer Res.* 2009 Jun 15;15(12):4038-45.

4G7: Kügler M., et al *Protein Eng Des Sel.* 2009 Mar;22(3):135-47

Например, последовательности на Фиг. 3 в Knappik, A. et al. J Mol Biol 2000 Feb;296(1):57-86

AstraZeneca /MedImmune: MEDI-551 - Herbst R., et al *J Pharmacol Exp Ther.* 2010 Oct;335(1):213-22

Glenmark Pharmaceuticals: GBR-401 - Hou S., et al Mol Cancer Ther November 2011 10 (Meeting Abstract Supplement) C164

US7109304 (Immunomedics)

Например, антитело, содержащее последовательность hA19Vk (SEQ ID NO:7) и последовательность hA19VH (SEQ ID NO:10)

US7902338 (Immunomedics)

Например, антитело или его антиген-связывающий фрагмент, который содержит последовательности определяющей комплементарность области CDR легкой цепи: CDR1 последовательности SEQ ID NO: 16 (KASQSVDYDGDSYLN); CDR2 последовательности SEQ ID NO: 17 (DASNLVS); и CDR3 последовательности SEQ ID NO: 18 (QQSTEDPWT) и последовательности CDR тяжелой цепи CDR1 последовательности SEQ ID NO: 19 (SYWMN); CDR2 последовательности SEQ ID NO: 20 (QIWPGDGDTNYNGKFKG) и CDR3 последовательности SEQ ID NO: 21 (RETTTVGRYYYAMDY), а также содержит последовательности человеческой каркасной области антитела (FR) и константной области, где один или более аминокислотных остатков каркасной области, заменен из соответствующих последовательностей каркасной области исходного мышиного антитела, и где указанный замененные остатки FR содержат замену фенилаланина серином по остатку Кабат 91 вариабельной области тяжелой цепи.

Medarex: MDX-1342 – Cardarelli PM., et al *Cancer Immunol Immunother*. 2010 Feb;59(2):257-65.

MorphoSys /Xencor: MOR-208/XmAb-5574 - Zalevsky J., et al *Blood*. 2009 Apr 16;113(16):3735-43

US7968687 (Seattle Genetics)

Антитело или антиген-связывающий фрагмент, содержащий вариабельный домен тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:9 и вариабельный домен легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24.

4G7 chim - Lang P., et al Blood. 2004 May 15;103(10):3982-5 (University of Tübingen)

Например, Фиг. 6 и SEQ ID No: 80 в US20120082664

Zhejiang University School of Medicine: 2E8 - Zhang J., et al J Drug Target. 2010 Nov;18(9):675-8

(48) *IL2RA (рецептор интерлейкина 2, альфа); эталонная последовательность NCBI: NM_000417,2);*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_000417

Номер версии Genbank NM_000417,2 GI:269973860

Дата обновления записи Genbank Sep 09, 2012 04:59 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_000408

Номер версии Genbank NP_000408,1 GI:4557667

Дата обновления записи Genbank Sep 09, 2012 04:59 PM

Перекрестные ссылки

Kuziel W.A., et al *J. Invest. Dermatol.* 94 (6 SUPPL), 27S-32S (1990)

Другая информация

Официальное обозначение: IL2RA

Другие названия: RP11-536K7,1, CD25, IDDM10, IL2R, TCGFR

Другие обозначения: FIL-2 рецептор субъединица альфа; IL-2-RA; IL-2R субъединица альфа; IL2-RA; антиген TAC; рецептор интерлейкина 2 субъединица альфа; p55

АНТИТЕЛА

US6383487 (Novartis/UCL: Baxilisimab [Simulect])

US6521230 (Novartis/UCL: Baxilisimab [Simulect])

Например, антитело, имеющее антиген-связывающий сайт, содержит по меньшей мере один домен, который содержит CDR1,имеющую аминокислотную последовательность в SEQ. ID. NO: 7, CDR2. имеющую аминокислотную последовательность в SEQ. ID. NO: 8, и CDR3, имеющую аминокислотную последовательность в SEQ. ID. NO: 9; или указанные CDR1, CDR2 и CDR3, взятые последовательно как целое, содержат аминокислотную последовательность, которая по меньшей мер на 90% идентична SEQ. ID. NOs: 7, 8 и 9, взятые последовательно как целое.

Daclizumab – Rech AJ., et al *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1174:99-106 (Roche)

(49) *AXL (рецептор тирозинкиназы AXL)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank M76125

Номер версии Genbank M76125,1 GI:292869

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:53 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAA61243

Номер версии Genbank AAA61243,1 GI:29870

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:53 AM

Перекрестные ссылки

O'Bryan J.P., et al *Mol. Cell. Biol.* 11 (10), 5016-5031 (1991); Bergsagel P.L., et al *J. Immunol.* 148 (2), 590-596 (1992)

Другая информация

Официальное обозначение: AXL

Другие названия: JTK11, UFO

Другие обозначения: онкоген AXL ; AXL трансформирующий последовательность/ген; oncogene AXL; *рецептор тирозин протеинкиназы* UFO

АНТИТЕЛА

YW327,6S2 - Ye X., et al *Oncogene.* 2010 Sep 23;29(38):5254-64. (Genentech)

BergenBio: BGB324 (http://www.bergenbio.com/BGB324)

(50) *CD30 - TNFRSF8 (надсемейство рецепторов фактора некроза опухоли, член 8)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank M83554

Номер версии Genbank M83554,1 GI:180095

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:53 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAA51947

Номер версии Genbank AAA51947,1 GI:180096

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:53 AM

Перекрестные ссылки

Durkop H., et al *Cell* 68 (3), 421-427 (1992)

Другая информация

Официальное обозначение: TNFRSF8

Другие названия: CD30, D1S166E, Ki-1

Другие обозначения: рецептор CD30L; антиген Ki-1; рецептор цитокина CD30; антиген CD30 активации лимфоцитов; *член 8 надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли.*

(51) *BCMA (антиген созревания B-клеток) - TNFRSF17 (надсемейство рецепторов фактора некроза опухоли, член 17)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank Z29574

Номер версии Genbank Z29574,1 GI:471244

Дата обновления записи Genbank Feb 02, 2011 10:40 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank CAA82690

Номер версии Genbank CAA82690,1 GI:471245

Дата обновления записи Genbank Feb 02, 2011 10:40 AM

Перекрестные ссылки

Laabi Y., et al Nucleic Acids Res. 22 (7), 1147-1154 (1994)

Другая информация

Официальное обозначение: TNFRSF17

Другие названия: BCM, BCMA, CD269

Другие обозначения: антиген созревания B-клеток; фактор созревания B-клеток; белок созревания B-клеток; *член 17 надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли*

(52) *CT Ags – CTA (антигены рака яичников)*

Перекрестные ссылки

Fratta E., et al. *Mol Oncol.* 2011 Apr;5(2):164-82; Lim SH., at al *Am J Blood Res.* 2012;2(1):29-35.

(53) *CD174 (антиген Ley) - FUT3 (фукозилтрансфераза 3 (галактозид 3(4)-L-фукозилтрансфераза, группа крови Льюиса)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM000149

Номер версии Genbank NM000149,3 GI:148277008

Дата обновления записи Genbank Jun 26, 2012 04:49 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_000140

Номер версии Genbank NP_000140,1 GI:4503809

Дата обновления записи Genbank Jun 26, 2012 04:49 PM

Перекрестные ссылки

Kukowska-Latallo,J.F., et al *Genes Dev.* 4 (8), 1288-1303 (1990)

Другая информация

Официальное обозначение: FUT3

Другие названия: CD174, FT3B, FucT-III, LE, Les

Другие обозначения: FT Льюиса; альфа-(1,3/1,4)-фукозилтрансфераза; группа крови Льюиса альфа-4-фукозилтрансфераза; фукозилтрансфераза III; галактозид 3(4)-L-фукозилтрансфераза

(54) *CLEC14A (семейство 14 доменов лектинов С-типа, член А; Учетный номер Genbank NM175060)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM175060

Номер версии Genbank NM175060,2 GI:371123930

Дата обновления записи Genbank Apr 01, 2012 03:34 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_778230

Номер версии Genbank NP_778230,1 GI:28269707

Дата обновления записи Genbank Apr 01, 2012 03:34 PM

Другая информация

Официальное обозначение: CLEC14A

Другие названия: UNQ236/PRO269, C14orf27, CEG1, EGFR-5

Другие обозначения: член А семейства 14 доменов лектинов С-типа; белок, содержащий CIECT и EGF-подобный домен; рецептор эпидермального фактора роста 5

(55) *GRP78 – HSPA5 (белок 5 теплового шока 70кДа (регулируемый глюкозой белок, 78 кДа)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM005347

Номер версии Genbank NM005347,4 GI:305855105

Дата обновления записи Genbank Sep 30, 2012 01:42 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_005338

Номер версии Genbank NP_005338,1 GI:16507237

Дата обновления записи Genbank Sep 30, 2012 01:42 PM

Перекрестные ссылки

Ting J., et al *DNA* 7 (4), 275-286 (1988)

Другая информация

Официальное обозначение: HSPA5

Другие названия: BIP, GRP78, MIF2

Другие обозначения: регулируемый глюкозой белок 78 кДа; Ca(2+)-связывающий белок grp78 полости эндоплазматического ретикулума; белок, связывающий тяжелую цепь иммуноглобулина

(56) *CD70 (молекула CD70) L08096*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank L08096

Номер версии Genbank L08096,1 GI:307127

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2012 08:54 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAA36175

Номер версии Genbank AAA36175,1 GI:307128

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2012 08:54 AM

Перекрестные ссылки

Goodwin R.G., et al *Cell* 73 (3), 447-456 (1993)

Другая информация

Официальное обозначение: CD70

Другие названия: CD27L, CD27LG, TNFSF7

Другие обозначения: лиганд CD27; CD27-L; антиген CD70 ; антиген Ki-24; поверхностный антиген CD70; суперсемейство факторов (лигандов) некроза опухолей, член 7; член 7 суперсемейства факторов (лигандов) некроза опухолей

АНТИТЕЛА

MDX-1411 против CD70 (Medarex)

h1F6 (Oflazoglu, E., et al, Clin Cancer Res. 2008 Oct 1;14(19):6171-80; Seattle Genetics) Например, см. US20060083736 SEQ ID NOs: 1, 2, 11 и 12 и Фиг. 1.

(57) *Специфические антигены стволовых клеток. Например:*

- 5T4 (см. запись (63) ниже)
- CD25 (см. запись (48) выше)
- CD32
  - Полипептид
    - Учетный номер Genbank ABK42161
    - Номер версии Genbank ABK42161,1 GI:117616286
    - Дата обновления записи Genbank Jul 25, 2007 03:00 PM
- LGR5/GPR49
  - Нуклеотид
    - Учетный номер Genbank NM_003667
    - Номер версии Genbank NM_003667,2 GI:24475886
    - Дата обновления записи Genbank Jul 22, 2012 03:38 PM
  - Полипептид
    - Учетный номер Genbank NP_003658
    - Номер версии Genbank NP_003658,1 GI:4504379
    - Дата обновления записи Genbank Jul 22, 2012 03:38 PM
- Prominin/CD133
  - Нуклеотид
    - Учетный номер Genbank NM_006017
    - Номер версии Genbank NM_006017,2 GI:224994187
    - Дата обновления записи Genbank Sep 30, 2012 01:47 PM
  - Полипептид
    - Учетный номер Genbank NP_006008
    - Номер версии Genbank NP_006008,1 GI:5174387
    - Дата обновления записи Genbank Sep 30, 2012 01:47 PM

(58) *ASG-5*

<u>Перекрестные ссылки</u>

(Smith L.M., et.al *AACR 2010 Annual Meeting* (abstract #2590); Gudas J.M., et.al. *AACR 2010 Annual Meeting* (abstract #4393)

АНТИТЕЛА

Анти-AGS-5 Антитело: M6,131 (Smith, L.M., et.al *AACR 2010 Annual Meeting* (abstract #2590)

(59) *ENPP3 (эктонуклеотид пирофосфатаза/фосфодиэстераза 3)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AF005632

Номер версии Genbank AF005632,2 GI:4432589

Дата обновления записи Genbank Mar 10, 2010 09:41 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAC51813

Номер версии Genbank AAC51813,1 GI:2465540

Дата обновления записи Genbank Mar 10, 2010 09:41 PM

Перекрестные ссылки

Jin-Hua P., et al *Genomics* 45 (2), 412-415 (1997)

Другая информация

Официальное обозначение: ENPP3

Другие названия: RP5-988G15,3, B10, CD203c, NPP3, PD-IBETA, PDNP3

Другие обозначения: E-NPP 3; dJ1005H11,3 (фосфодиэстераза I/нуклеотид пирофосфатаза 3); dJ914N13,3 (фосфодиэстераза I/нуклеотид пирофосфатаза 3); член 3 семейства эктонуклеотид пирофосфатаза/ фосфодиэстераза; gp130RB13-6; фосфодиэстераза I бета; фосфодиэстеразаI/нуклеотид пирофосфатаза 3; фосфодиэстераза-I бета.

(60) *PRR4 (пролин-богатый 4 (лакримальный))*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_007244

Номер версии Genbank NM_007244,2 GI:154448885

Дата обновления записи Genbank Jun 28, 2012 12:39 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_009175

Номер версии Genbank NP_009175,2 GI:154448886

Дата обновления записи Genbank Jun 28, 2012 12:39 PM

Перекрестные ссылки

Dickinson D.P., et al *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36 (10), 2020-2031 (1995)

Другая информация

Официальное обозначение: PRR4

Другие названия: LPRP, PROL4

Другие обозначения: пролин-богатый лакримальный белок; носоглоточный карцинома-ассоциированный пролин-богатый белок 4; пролин-богатый полипептид 4; пролин-богатый белок 4

(61) *GCC – GUCY2C (гуанилат циклаза 2C (рецептор термостабильного энтеротоксина)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_004963

Номер версии Genbank NM_004963,3 GI:222080082

Дата обновления записи Genbank Sep 02, 2012 01:50 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_004954

Номер версии Genbank NP_004954,2 GI:222080083

Дата обновления записи Genbank Sep 02, 2012 01:50 PM

Перекрестные ссылки

De Sauvage F.J., et al *J. Biol. Chem.* 266 (27), 17912-17918 (1991); Singh S., et al *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 179 (3), 1455-1463 (1991)

Другая информация

Официальное обозначение: GUCY2C

Другие названия: DIAR6, GUC2C, MUCIL, STAR

Другие обозначения: GC-C; рецептор STA; гуанилат циклаза C; hSTAR; рецептор термостабильного энтеротоксина; желудочно-кишечная гуанилат циклаза

(62) *Liv-1 – SLC39A6 (семейство транспортёров растворённых веществ 39 (транспортёр цинка), член 6)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank U41060

Номер версии Genbank U41060,2 GI:12711792

Дата обновления записи Genbank Nov 30, 2009 04:35 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAA96258

Номер версии Genbank AAA96258,2 GI:12711793

Дата обновления записи Genbank Nov 30, 2009 04:35 PM

Перекрестные ссылки

Taylor KM., et al *Biochim Biophys Acta.* 2003 Apr 1;1611(1-2):16-30

Другая информация

Официальное обозначение: SLC39A6

Другие названия: LIV-1

Другие обозначения: LIV-1 белок, эстрогенрегулирующийся; ZIP-6; эстрогенрегулирующийся белок LIV-1; семейство транспортёров растворённых веществ 39 (транспортер ионов металла), член 6; член 6 семейства транспортёров растворённых веществ 39; транспортер цинка ZIP6; zrt- и Irt-подобный белок 6

(63) *5T4, Трофобластический гликопротеин, TPBG – TPBG (трофобластический гликопротеин)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AJ012159

Номер версии Genbank AJ012159,1 GI:3805946

Дата обновления записи Genbank Feb 01, 2011 10:27 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank CAA09930

Номер версии Genbank CAA09930,1 GI:3805947

Дата обновления записи Genbank Feb 01, 2011 10:27 AM

Перекрестные ссылки

King K.W.,et al *Biochim. Biophys. Acta* 1445 (3), 257-270 (1999)

Другая информация

- Официальное обозначение: TPBG
- Другие названия: 5T4, 5T4AG, M6P1
- Другие обозначения: онкоэмбриональный антиген5T4 ; онкоэмбриональный трофобластический гликопротеин 5T4 ; онкоэмбриональный гликопротеин 5T4

(64) *CD56 – NCMA1 (нейрональная молекула клеточной адгезии 1)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_000615

Номер версии Genbank NM_000615,6 GI:336285433

Дата обновления записи Genbank Sep 23, 2012 02:32 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_000606

Номер версии Genbank NP_000606,3 GI:94420689

Дата обновления записи Genbank Sep 23, 2012 02:32 PM

Перекрестные ссылки

Dickson,G., et al, *Cell* 50 (7), 1119-1130 (1987)

Другая информация

Официальное обозначение: NCAM1

Другие названия: CD56, MSK39, NCAM

Другие обозначения: антиген, распознаваемый моноклональным антителом 5,1H11; нейрональная молекула клеточной адгезии, NCAM

АНТИТЕЛА

Immunogen: HuN901 (Smith SV., et al *Curr Opin Mol Ther.* 2005 Aug;7(4):394-401)

Например, см. гуманизированный из мышиного антитела N901. См. Фиг. 1b и 1e в Roguska, M.A., et al. Proc Natl Acad Sci USA Feb 1994;91:969-973.

(65) *CanAg (опухолеассоциированный антиген CA242)*

Перекрестные ссылки

Haglund C., et al *Br J Cancer* 60:845-851, 1989;Baeckstrom D., et al *J Biol Chem* 266:21537-21547, 1991

АНТИТЕЛА

huC242 (Tolcher AW et al., *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):211-22; Immunogen)

Например, см. US20080138898A1 SEQ ID NO: 1 и 2

(66) *FOLR1 (рецептор фолиевой кислоты 1)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank J05013

Номер версии Genbank J05013,1 GI:182417

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:47 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAA35823

Номер версии Genbank AAA35823,1 GI:182418

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:47 AM

Перекрестные ссылки

Elwood P.C., et al *J. Biol. Chem.* 264 (25), 14893-14901 (1989)

Другая информация

Официальное обозначение: FOLR1

Другие названия: FBP, FOLR

Другие обозначения: FR-альфа; FBP KB клетки; взрослый фолат-связывающий белок; фолат-связывающий белок; рецептор фолиевой кислоты альфа; рецептор фолиевой кислоты, у взрослого; ovarian антиген, ассоциированный с опухолью яичников MOv18

АНТИТЕЛА

M9346A - Whiteman KR., et al *Cancer Res* April 15, 2012; 72(8 Supplement): 4628 (Immunogen)

(67) *GPNMB (гликопротеин (трансмембранный) nmb)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank X76534

Номер версии Genbank X76534,1 GI:666042

Дата обновления записи Genbank Feb 02, 2011 10:10 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank CAA54044

Номер версии Genbank CAA54044,1 GI:666043

Дата обновления записи Genbank Feb 02, 2011 10:10 AM

Перекрестные ссылки

Weterman M.A., et al *Int. J. Cancer* 60 (1), 73-81 (1995)

Другая информация

Официальное обозначение: GPNMB

Другие названия: UNQ1725/PRO9925, HGFIN, NMB

Другие обозначения: гликопротеин NMB; гликопротеин nmb-подобный белок; osteoactivin; трансмембранный гликопротеин HGFIN; трансмембранный гликопротеин NMB

АНТИТЕЛА

Celldex Therapeutics: CR011 (Tse KF., et al *Clin Cancer Res.* 2006 Feb 15;12(4):1373-82)

Например, см. EP1827492B1 SEQ ID NO: 22, 24, 26, 31, 33 и 35

(68) *TIM-1 – HAVCR1 (клеточный рецептор 1 вируса гепатита А)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AF043724

Номер версии Genbank AF043724,1 GI:2827453

Дата обновления записи Genbank Mar 10, 2010 06:24 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAC39862

Номер версии Genbank AAC39862,1 GI:2827454

Дата обновления записи Genbank Mar 10, 2010 06:24 PM

Перекрестные ссылки

Feigelstock D., et al *J. Virol.* 72 (8), 6621-6628 (1998)

Другая информация

Официальное обозначение: HAVCR1

Другие названия: HAVCR, HAVCR-1, KIM-1, KIM1, TIM, TIM-1, TIM1, TIMD-1, TIMD1

Другие обозначения: Т клеточный белок 1 домена иммуноглобулина и домена муцина; Т-клеточный мембранный белок 1; молекула повреждения почек 1

(69) *RG-1/мишень опухоли предстательной железы Миндин – Миндин/RG-1*

Перекрестные ссылки

Parry R., et al Cancer Res. 2005 Sep 15;65(18):8397-405

(70) *B7-H4 – VTCN1 (V-образный домен, содержащий ингибитор 1 активации Т клеток*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank BX648021

Номер версии Genbank BX648021,1 GI:34367180

Дата обновления записи Genbank Feb 02, 2011 08:40 AM

Перекрестные ссылки

Sica GL., et al *Immunity.* 2003 Jun;18(6):849-61

Другая информация

Официальное обозначение: VTCN1

Другие названия: RP11-229A19,4, B7-H4, B7H4, B7S1, B7X, B7h.5, PRO1291, VCTN1

Другие обозначения: член семейства B7, H4; член 1 суперсемейства B7; костимулирующая молекула Т клеток B7x; костимулирующая молекула Т клеток B7x; V-образный домен, содержащий ингибитор 1 активации Т клеток; иммунный костимулирующий белок B7-H4

(71) *PTK7 (PTK7 протеин-тирозин киназа 7)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AF447176

Номер версии Genbank AF447176,1 GI:17432420

Дата обновления записи Genbank Nov 28, 2008 01:51 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAL39062

Номер версии Genbank AAL39062,1 GI:17432421

Дата обновления записи Genbank Nov 28, 2008 01:51 PM

Перекрестные ссылки

Park S.K.,et al *J. Biochem.* 119 (2), 235-239 (1996)

Другая информация

Официальное обозначение: PTK7

Другие названия: CCK-4, CCK4

Другие обозначения: киназа 4 карциномы толстой кишки; инактивированная протеин-тирозин киназа 7; рецептор 7 псевдо протеин-тирозин киназы; протеин-тирозин киназа-подобный 7

(72) *CD37 (молекула CD37)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_001040031

Номер версии Genbank NM_001040031,1 GI:91807109

Дата обновления записи Genbank Jul 29, 2012 02:08 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_001035120

Номер версии Genbank NP_001035120,1 GI:91807110

Дата обновления записи Genbank Jul 29, 2012 02:08 PM

Перекрестные ссылки

Schwartz-Albiez R., et al *J. Immunol.* 140 (3), 905-914 (1988)

Другая информация

Официальное обозначение: CD37

Другие названия: GP52-40, TSPAN26

Другие обозначения: антиген CD37; антиген клеточной дифференцировки 37; антиген лейкоцитов CD37; поверхностный антиген лейкоцитов CD37; тетраспанин-26; tspan-26

АНТИТЕЛА

Boehringer Ingelheim: mAb 37,1 (Heider KH., et al *Blood.* 2011 Oct 13;118(15):4159-68)

Trubion: CD37-SMIP (G28-1 scFv-Ig) ((Zhao X., et al *Blood.* 2007;110: 2569-2577)

Например, см. US20110171208A1 SEQ ID NO: 253

Immunogen: K7153A (Deckert J., et al Cancer Res April 15, 2012; 72(8 Supplement): 4625)

(73) *CD138 – SDC1 (синдекан 1)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AJ551176

Номер версии Genbank AJ551176,1 GI:29243141

Дата обновления записи Genbank Feb 01, 2011 12:09 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank CAD80245

Номер версии Genbank CAD80245,1 GI:29243142

Дата обновления записи Genbank Feb 01, 2011 12:09 PM

Перекрестные ссылки

O'Connell FP., et al *Am J Clin Pathol.* 2004 Feb;121(2):254-63

Другая информация

Официальное обозначение: SDC1

Другие названия: CD138, SDC, SYND1, синдекан

Другие обозначения: антиген CD138; рецептор 1 фактора роста фибробластов гепарансульфатпротеогликана; синдекан протеогликана1; синдекан-1

АНТИТЕЛА

Biotest: Химеризированное MAb (nBT062) - (Jagannath S., et al Poster *ASH* #3060, 2010; WIPO заявка на патент WO/2010/128087)

Например, см. US20090232810 SEQ ID NO: 1 и 2

Immunogen: B-B4 (Tassone P., et al *Blood* 104_3688-3696)

Например, см. US20090175863A1 SEQ ID NO: 1 и 2

(74) *CD74 (молекула CD74 , главный комплекс гистосовместимости, инвариантная цепь класса II)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_004355

Номер версии Genbank NM_004355,1 GI:343403784

Дата обновления записи Genbank Sep 23, 2012 02:30 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_004346

Номер версии Genbank NP_004346,1 GI:10835071

Дата обновления записи Genbank Sep 23, 2012 02:30 PM

Перекрестные ссылки

Kudo,J., et al *Nucleic Acids Res.* 13 (24), 8827-8841 (1985)

Другая информация

Официальное обозначение: CD74

Другие названия: DHLAG, HLADG, II, Ia-GAMMA

Другие обозначения: антиген CD74 (инвариантный полипептид главного комплекса гистосовместимости, антиген-ассоциированный класс II); гамма цепь антигена гистосовместимости HLA класса II; HLA-DR антиген-ассоциированная инвариантная цепь; HLA-DR-гамма; Ia-ассоциированная инвариантная цепь; MHC HLA-DR гамма цепь; гамма цепь антигенов класса II; p33

АНТИТЕЛА

Immunomedics: hLL1 (Milatuzumab,) - Berkova Z., et al *Expert Opin Investig Drugs.* 2010 Jan;19(1):141-9)

Например, см. US20040115193 SEQ ID NOs: 19, 20, 21, 22, 23 и 24

Genmab: HuMax-CD74 (см. интернет сайт)

(75) *Claudins – CLs (клаудины)*

Перекрестные ссылки

Offner S., et al *Cancer Immunol Immunother.* 2005 May; 54(5):431-45, Suzuki H., et al *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Jul;1258:65-70)

У людей были описаны 24 члена семейства – см. ссылки на литературу.

(76) *EGFR (рецептор эпидермального фактора роста)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_005228

Номер версии Genbank NM_005228,3 GI:41927737

Дата обновления записи Genbank Sep 30, 2012 01:47 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_005219

Номер версии Genbank NP_005219,2 GI:29725609

Дата обновления записи Genbank Sep 30, 2012 01:47 PM

Перекрестные ссылки

Dhomen NS., et al *Crit Rev Oncog*. 2012;17(1):31-50

Другая информация

Официальное обозначение: EGFR

Другие названия: ERBB, ERBB1, HER1, PIG61, mENA

Другие обозначения: вирусный гомолог онкогена птичьего эритробластного лейкоза; белок 40, ингибирующий клеточный рост; белок 61, индуцирующий клеточную пролиферацию; прото-онкоген c-ErbB-1; рецептор тирозин-протеинкиназы erbB-1

АНТИТЕЛА

BMS: Cetuximab (Erbitux) - Broadbridge VT., et al *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012 May;12(5):555-65.

Например, см. US6217866 – ATTC депозит NO 9764.

Amgen: Panitumumab (Vectibix) - Argiles G., et al *Future Oncol.* 2012 Apr;8(4):373-89

Например, см. US6235883 SEQ ID NOs: 23-38.

Genmab: Zalutumumab - Rivera F., et al *Expert Opin Biol Ther.* 2009 May;9(5):667-74.

YM Biosciences: Nimotuzumab - Ramakrishnan MS., et al *MAbs.* 2009 Jan-Feb;1(1):41-8.

Например, см. US5891996 SEQ ID NOs: 27-34.

(77) *Her3 (ErbB3) – ERBB3 (v-erb-b2* вирусный гомолог онкогена эритробластного лейкоза *3 (*птичьего*))*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank M34309

Номер версии Genbank M34309,1 GI:183990

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:47 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAA35979

Номер версии Genbank AAA35979,1 GI:306841

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:47 PM

Перекрестные ссылки

Plowman,G.D., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87 (13), 4905-4909 (1990)

Другая информация

Официальное обозначение: ERBB3

Другие названия: ErbB-3, HER3, LCCS2, MDA-BF-1, c-erbB-3, c-erbB3, erbB3-S, p180-ErbB3, p45-sErbB3, p85-sErbB3

Другие обозначения: прото-онкоген-подобный белок c-ErbB-3; рецептор тирозин-протеинкиназы erbB-3; рецептор клеточной поверхности типа тирозин-протеинкиназы HER3

АНТИТЕЛА

Merimack Pharma : MM-121 (Schoeberl B., et al Cancer Res. 2010 Mar 15;70(6):2485-2494)

Например, см. US2011028129 SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8.

(78) *RON - MST1R (рецептор 1, стимулирующий макрофагов (c-met-связанная тирозинкиназа))*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank X70040

Номер версии Genbank X70040,1 GI:36109

Дата обновления записи Genbank Feb 02, 2011 10:17 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank CCA49634

Номер версии Genbank CCA49634,1 GI:36110

Дата обновления записи Genbank Feb 02, 2011 10:17 PM

Перекрестные ссылки

Ronsin C., et al *Oncogene* 8 (5), 1195-1202 (1993)

Другая информация

Официальное обозначение: MST1R

Другие названия: CD136, CDw136, PTK8, RON

Другие обозначения: MSP рецептор; MST1R вариант RON30; MST1R вариант RON62; PTK8 протеин-тирозин киназа 8; RON вариант E2E3; c-met-связанная тирозинкиназа; рецептор макрофаг-стимулирующего белка; p185-Ron; растворимый RON вариант 1; растворимый RON вариант 2; растворимый RON вариант 3; растворимый RON вариант 4

(79) *EPHA2 (рецептор EPH A2)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank BC037166

Номер версии Genbank BC037166,2 GI:33879863

Дата обновления записи Genbank Mar 06, 2012 01:59 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAH37166

Номер версии Genbank AAH37166,1 GI:22713539

Дата обновления записи Genbank Mar 06, 2012 01:59 PM

Перекрестные ссылки

Strausberg R.L., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99 (26), 16899-16903 (2002)

Другая информация

Официальное обозначение: EPHA2

Другие названия: ARCC2, CTPA, CTPP1, ECK

Другие обозначения: рецептор 2 эфринов типа-A; рецепторная протеинтирозинкиназа эпителиальных клеток; растворимый EPHA2 вариант 1; рецепторная протеин-тирозинкиназа ECK

АНТИТЕЛА

Medimmune: 1C1 (Lee JW., et al *Clin Cancer Res.* 2010 May 1;16(9):2562-2570)

Например, см. US20090304721A1 Фиг. 7 и 8.

(80) *CD20 – MS4A1 (трансмембранные 4-домены, подсемейство A, член 1)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank M27394

Номер версии Genbank M27394,1 GI:179307

Дата обновления записи Genbank Nov 30, 2009 11:16 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAA35581

Номер версии Genbank AAA35581,1 GI:179308

Дата обновления записи Genbank Nov 30, 2009 11:16 AM

Перекрестные ссылки

Tedder T.F., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85 (1), 208-212 (1988)

Другая информация

Официальное обозначение: MS4A1

Другие названия: B1, Bp35, CD20, CVID5, LEU-16, MS4A2, S7

Другие обозначения: B-лимфоцитарный антиген CD20; B-лимфоцитарный поверхностный антиген B1; антиген CD20; рецептор CD20; поверхностный антиген лейкоцитов Leu-16

АНТИТЕЛА

Genentech/Roche: Rituximab - Abdulla NE., et al *BioDrugs.* 2012 Apr 1;26(2):71-82.

Например, см. US5736137, ATCC депозит NO HB-69119.

GSK/Genmab: Ofatumumab - Nightingale G., et al Ann Pharmacother. 2011 Oct;45(10):1248-55.

Например, см. US20090169550A1 SEQ ID NOs: 2, 4 и 5.

Immunomedics: Veltuzumab - Goldenberg DM., et al *Leuk Lymphoma.* 2010 May;51(5):747-55.

Например, см. US7919273B2 SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

(81) *Tenascin C – TNC (Тенасцин C)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_002160

Номер версии Genbank NM_002160,3 GI:340745336

Дата обновления записи Genbank Sep 23, 2012 02:33 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_002151

Номер версии Genbank NP_002151,2 GI:153946395

Дата обновления записи Genbank Sep 23, 2012 02:33 PM

Перекрестные ссылки

Nies D.E., et al J. Biol. Chem. 266 (5), 2818-2823 (1991); Siri A., et al Nucleic Acids Res. 19 (3), 525-531 (1991)

Другая информация

Официальное обозначение: TNC

Другие названия: 150-225, GMEM, GP, HXB, JI, TN, TN-C

Другие обозначения: GP 150-225; цитотактин; глиома-ассоциированный антиген внеклеточного матрикса; hexabrachion (тенасцин); мышечно-сухожильный антиген; neuronectin; тенасцин ; тенасцин -C изоформа 14/AD1/16

АНТИТЕЛА

Philogen : G11 (von Lukowicz T., et al *J Nucl Med.* 2007 Apr;48(4):582-7) и F16 (Pedretti M., et al Lung Cancer. 2009 Apr;64(1):28-33)

Например, см. US7968685 SEQ ID NOs: 29, 35, 45 и 47.

(82) *FAP (белок активации фибробластов, альфа)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank U09278

Номер версии Genbank U09278,1 GI:1888315

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 09:22 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAB49652

Номер версии Genbank AAB49652,1 GI:1888316

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 09:22 AM

Перекрестные ссылки

Scanlan,M.J.,et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91 (12), 5657-5661 (1994)

Другая информация

Официальное обозначение: FAP

Другие названия: DPPIV, FAPA

Другие обозначения: 170 кДа меланомная мембраносвязанная желатиназа; интегральная мембранная серин-протеаза; сепраза

(83) *DKK-1 (гомолог 1 Dickkopf (Xenopus laevis)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_012242

Номер версии Genbank NM_012242,2 GI:61676924

Дата обновления записи Genbank Sep 30, 2012 01:48 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_036374

Номер версии Genbank NP_036374,1 GI:7110719

Дата обновления записи Genbank Sep 30, 2012 01:48 PM

Перекрестные ссылки

Fedi P. et al *J. Biol. Chem.* 274 (27), 19465-19472 (1999)

Другая информация

Официальное обозначение: DKK1

Другие названия: UNQ492/PRO1008, DKK-1, SK

Другие обозначения: dickkopf-связанный белок-1; dickkopf-1 подобный; dickkopf-подобный белок 1; dickkopf-связанный белок 1; hDkk-1

АНТИТЕЛА

Novartis: BHQ880 (Fulciniti M., et al *Blood.* 2009 Jul 9;114(2):371-379)

Например, см. US20120052070A1 SEQ ID NOs: 100 и 108.

(84) *CD52 (молекула CD52)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_001803

Номер версии Genbank NM_001803,2 GI:68342029

Дата обновления записи Genbank Sep 30, 2012 01:48 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_001794

Номер версии Genbank NP_001794,2 GI:68342030

Дата обновления записи Genbank Sep 30, 2012 01:48 PM

Перекрестные ссылки

Xia M.Q., et al *Eur. J. Immunol.* 21 (7), 1677-1684 (1991)

Другая информация

Официальное обозначение: CD52

Другие названия: CDW52

Другие обозначения: антиген CAMPATH-1; антиген CD52 (антиген CAMPATH-1); антиген CDW52 (антиген CAMPATH-1); Кембриджской патологии антиген 1; эпидидимальный секреторный белок E5; he5; белок 5, специфичный к придаткам человека.

АНТИТЕЛА

Alemtuzumab (Campath) - Skoetz N., et al *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD008078.

Например, см. Drugbank Acc. NO DB00087 (BIOD00109, BTD00109)

(85) *CS1 - SLAMF7 (член 7 семейства SLAM)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank NM_021181

Номер версии Genbank NM_021181,3 GI:1993571

Дата обновления записи Genbank Jun 29, 2012 11:24 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank NP_067004

Номер версии Genbank NP_067004,3 GI:19923572

Дата обновления записи Genbank Jun 29, 2012 11:24 AM

Перекрестные ссылки

Boles K.S., et al *Immunogenetics* 52 (3-4), 302-307 (2001)

Другая информация

Официальное обозначение: SLAMF7

Другие названия: UNQ576/PRO1138, 19A, CD319, CRACC, CS1

Другие обозначения: белок 19A24; подкласс 1 CD2; CD2-подобные ТС-лимфоциты, активирующие рецептор; CD2-подобные активирующие рецептор ТС-лимфоциты; мембранный белок FOAP-12; новый LY9 (антиген лимфоцитов 9)-подобный белок; белок 19A

АНТИТЕЛА

BMS: elotuzumab/HuLuc63 (Benson DM., et al *J Clin Oncol.* 2012 Jun 1;30(16):2013-2015)

Например, см. US20110206701 SEQ ID NOs: 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 и 16.

(86) *Эндоглин – ENG (эндоглин)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank AF035753

Номер версии Genbank AF035753,1 GI:3452260

Дата обновления записи Genbank Mar 10, 2010 06:36 PM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAC32802

Номер версии Genbank AAC32802,1 GI:3452261

Дата обновления записи Genbank Mar 10, 2010 06:36 PM

Перекрестные ссылки

Rius C., et al *Blood* 92 (12), 4677-4690 (1998)

Официальное обозначение: ENG

Другая информация

Другие названия: RP11-228B15,2, CD105, END, HHT1, ORW, ORW1

Другие обозначения: антиген CD105

(87) *Аннексин A1 – ANXA1 (Аннексин A1)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank X05908

Номер версии Genbank X05908,1 GI:34387

Дата обновления записи Genbank Feb 02, 2011 10:02 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank CCA29338

Номер версии Genbank CCA29338,1 GI:34388

Дата обновления записи Genbank Feb 02, 2011 10:02 AM

Перекрестные ссылки

Wallner B.P.,et al *Nature* 320 (6057), 77-81 (1986)

Другая информация

Официальное обозначение: ANXA1

Другие названия: RP11-71A24,1, ANX1, LPC1

Другие обозначения: аннексин I (липокортин I); аннексин-1; кальпактин II; кальпактин-2; хромобиндин-9; липокортин I; p35; фосфолипаза A2 ингибирующий белок

(88) *V-CAM (CD106) - VCAM1 (молекула адгезии сосудистого эндотелия типа 1)*

Нуклеотид

Учетный номер Genbank M60335

Номер версии Genbank M60335,1 GI:340193

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:56 AM

Полипептид

Учетный номер Genbank AAA61269

Номер версии Genbank AAA61269,1 GI:340194

Дата обновления записи Genbank Jun 23, 2010 08:56 AM

Перекрестные ссылки

Hession C., et al *J. Biol. Chem.* 266 (11), 6682-6685 (1991)

Другая информация

Официальное обозначение VCAM1

Другие названия: CD106, INCAM-100

Другие обозначения: антиген CD106; белок адгезии сосудистого эндотелия типа 1

Последовательности антител

Анти-интегрин αvβ6

RHAB6,2

QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTE
YAPKFQGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCTRGTPTAVPNLRGDLQVLAQKVAG
PYPFDYWGQGTLVTVSS

RHCB6,2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDSYMHWVRQAPGQRLEWMGWIDPENGDTE
YAPKFQGRVTITTDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGTPTAVPNLRGDLQVLAQKVAG
PYPFDYWGQGTLVTVSS

RHF

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNFIDSYMHWVRQAPGQRLEWMGWIDPENGDT
EYAPKFQGRVTFTTDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCNEGTPTGPYYFDYWGQGTLVTV
SS

RHFB6

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNFIDSYMHWVRQAPGQRLEWMGWIDPENGDT
EYAPKFQGRVTFTTDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCNEGTPTAVPNLRGDLQVLAQKVA
GPYYFDYWGQGTLVTVSS

RHAY100bP

QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTE
YAPKFQGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCTRGTPTGPYPFDYWGQGTLVTVSS

RKF

ENVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

RKFL36L50

ENVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWLQQKPGQAPRLLIYLTSNLASGIPDRF
SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

RKC
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK

Anti-CD33
CD33 Hum195 VH
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTG
YNQKFKSKATITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRPAMDYWGQGTLVTVSS

CD33 Hum195 VK
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGKAPKLLIYAASNQGSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQQSKEVPWTFGQGTKVEIK

Анти-CD19
CD19 B4 переложенная VH
QVQLVQPGAEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWVKQRPGQGLEWIGEIDPSDSYTN
YNQNFKGKAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSVTV
SS

CD19 B4 переложенная VK
EIVLTQSPAIMSASPGERVTMTCSASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVPAR
FSGSGSGTSYSLTISSMEPEDAATYYCHQRGSYTFGGGTKLEIK

Anti-Her2
VH цепь герцептина
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY
ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVS
S

VL цепь герцептина
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK

Анти-CD25

Симулект VK (также изветсный как Базиликсимаб)

QIVSTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSRSYMQWYQQKPGTSPKRWIYDTSKLASGVPAR
FSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQRSSYTFGGGTKLEIK

Симулект VH

QLQQSGTVLARPGASVKMSCKASGYSFTRYWMHWIKQRPGQGLEWIGAIYPGNSDTSYN
QKFEGKAKLTAVTSASTAYMELSSLTHEDSAVYYCSRDYGYYFDFWGQGTTLTVSS

анти-PSMA

Деиммунизированная VH ‘1

EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKGLEWIGNINPNNGGTTYN
QKFEDKATLTVDKSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAAGWNFDYWGQGTLLTVSS

Деиммунизированная VK ‘1

DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTLTCKASQDVGTAVDWYQQKPGPSPKLLIYWASTRHTGIPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFADYYCQQYNSYPLTFGPGTKVDIK

Деиммунизированная VH1 ‘5

EVKLVESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNF
ATHYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTGVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

Деиммунизированная VH2 ‘5

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

Деиммунизированная VH3 ‘5

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRVTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

Деиммунизированная VH4 ‘5

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRFTISRDDSKSIVYLQMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

Деиммунизированная VK1 ‘5
NIVMTQFPSSMSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPD
RFTGSGSATDFTLTISSLQTEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEMK

Деиммунизированная VK2 ‘5
NIVMTQFPSSMSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPD
RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK

Деиммунизированная VK3 ‘5
NIQMTQFPSAMSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPD
RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK

Деиммунизированная VK4 ‘5
NIQMTQFPSAMSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPD
RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDEADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK

Деиммунизированная VK DI ‘5
NIVMTQFPKSMSASAGERMTLTCKASENVGTYVSWYQQKPTQSPKMLIYGASNRFTGVPD
RFSGSGSGTDFILTISSVQAEDLVDYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMK

Деиммунизированная VH DI ‘5
EVKLEESGGGLVQPGGSMKISCVASGFTFSNYWMNWVRQSPEKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRVIISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

Гуманизированное RHA ‘5
EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVGEIRSQSNNFA
THYAESVKGRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

Гуманизированное RHB ‘5
EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRVIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

Гуманизированное RHC ‘5
EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRVIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

Гуманизированное R**H**D ‘5
EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVGEIRSQSNNFA
THYAESVKGRVIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

Гуманизированное R**H**E ‘5
EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

Гуманизированное R**H**F ‘5
EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRVIISRDDSKNTAYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

Гуманизированное R**H**G ‘5
EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFA
THYAESVKGRVIISRDDSKNTAYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

Гуманизированное R**K**A ‘5
DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPSR
FSGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

Гуманизированное R**K**B ‘5
DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPSR
FSGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

Гуманизированное R**K**C ‘5
DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPS
RFSGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

Гуманизированное R**K**D ‘5
DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPS
RFSGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

Гуманизированное R**K**D ‘5
R**K**E ‘5
NIVMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPDR
FTGSGSATDFILTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

Гуманизированное R**K**D ‘5

R**K**F ‘5

NIVMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPSR FSGSGSATDFILTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

Гуманизированное R**K**D ‘5

R**K**G ‘5

NIVMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASENVGTYVSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPDR FTGSGSATDFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

Исходное антитело также может представлять собой гибридный белок, содержащий последовательность альбумин-связывающего пептида (ABP) (Dennis *et al.* (2002) “Albumin Binding As A General Strategy For Improving The Pharmacokinetics Of Proteins” *J Biol Chem.* 277:35035-35043; WO 01/45746). Антитела согласно настоящему изобретению включают гибридные белки с последовательностью ABP, описанные в источниках: (i) Dennis *et al* (2002) *J Biol Chem.* 277:35035-35043, Таблицы III и IV, стр. 35038; (ii) US 2004/0001827, [0076]; и (iii) WO 01/45746, стр. 12-13, все из которых включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Согласно одному варианту реализации антитело сконструировано как специфически направленное против связанного с опухолью антигена $\alpha_v\beta_6$.

Связывающийся с клетками агент может быть меченым, например, для облегчения обнаружения или очистки агента либо до его встраивания в конъюгат, либо в часть конъюгата. Метка может представлять собой биотиновую метку. Согласно другому варианту реализации связывающийся с клетками агент может быть меченным радиоактивным изотопом.

Варианты реализации настоящего изобретения включают ConjA, где указанный связывающийся с клетками агент выбран из антитела к любому из антигенов, описанных выше.

Варианты реализации настоящего изобретения включают ConjB где указанный связывающийся с клетками агент выбран из антитела к любому из антигенов, описанных выше.

Варианты реализации настоящего изобретения включают ConjA, где указанный связывающийся с клетками агент выбран из любого из антител, описанных выше.

Варианты реализации настоящего изобретения включают ConjB где указанный связывающийся с клетками агент выбран из любого из антител, описанных выше.

Настоящее изобретение может также относиться к конъюгатам, в которых связывающийся с клетками агент выбран из антитела к любому из антигенов, описанных выше, и любого из антител, описанных выше, связанных с различными лекарственными средствами.

Нагрузка лекарственного средства

Нагрузка лекарственного средства представляет собой среднее количество PBD лекарственного средства на связывающийся с клетками агент, то есть антитело. Если соединения согласно изобретению связаны с цистеинами, нагрузка лекарственного средства может варьироваться от 1 до 8 фрагментов лекарственного средства (D) на связывающийся с клетками агент, т.е. при этом 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 фрагментов лекарственного средства ковалентно связаны со связывающимся с клетками агентом. Композиции конъюгатов включают совокупность связывающихся с клетками агентов, например антител, конъюгированных с фрагментами лекарственных средств в количестве от 1 до 8. Если соединения согласно изобретению связаны с лизинами, нагрузка лекарственного средства может варьироваться от 1 до 80 фрагментов лекарственного средства (D) на связывающийся с клетками агент, хотя может быть предпочтительным верхний предел в 40, 20, 10 или 8. Композиции конъюгатов включают совокупность связывающихся с клетками агентов, например антител, конъюгированных с фрагментами лекарственных средств в количестве от 1 до 80, от 1 до 40, от 1 до 20, от 1 до 10 или от 1 до 8.

Среднее число лекарственных средств на антитело в композициях ADC, полученных в результате реакций конъюгации, может быть определено традиционными способами, таким как UV, обращено-фазовая ВЭЖХ, гидрофобная хроматография (HIC), масс-спектрометрия, ИФА-анализ (ELISA) и электрофорез. Также можно определить количественное распределение ADC в единицах p. Среднее значение p в конкретной композиции ADC можно определить с помощью ИФА (Hamblett et al (2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070; Sanderson et al (2005) Clin. Cancer Res. 11:843-852). Однако распределение значений p (нагрузка лекарственного средства) невозможно

определить вследствие связывания антитело-антиген и предела обнаружения ИФА. Также с помощью ИФА при использовании метода для выявления конъюгата антитело-лекарственное средство нельзя определить, в каких сайтах фрагменты лекарственного средства присоединены к антителу, например, к фрагментам тяжелых цепей или легких цепей или определенным аминокислотным остаткам. В некоторых примерах разделение, очистка и характеристика однородных ADC, где p принимает определенное значение, может достигаться такими способами, как обращенно-фазовая ВЭЖХ или электрофорез. Такие методики также подходят для других типов конъюгатов.

Для некоторых конъюгатов антитело-лекарственное средство p может ограничиваться числом сайтов присоединения на антителе. Например, антитело может содержать одну или несколько тиоловых групп цистеина или может содержать только одну или несколько достаточно реакционноспособных тиоловых групп, через которые может присоединяться линкер. Более высокая нагрузка лекарственного средства, например, p>5, может вызывать агрегацию, нерастворимость, токсичность или потерю проницаемости в клетки определенных конъюгатов антитело-лекарственное средство.

Как правило, во время реакции конъюгации с антителом связывается число фрагментов лекарственного средства меньше теоретического максимума. Антитело может содержать, например, много остатков лизина, которые не взаимодействуют с интермедиатом лекарственное средство-линкер (D-L) или линкерным реагентом. Только наиболее реакционноспособные группы лизина могут реагировать с реакционноспособным по отношению к аминам линкерным реагентом. Подобным образом, только наиболее реакционноспособные тиоловые группы цистеина могут реагировать с реакционноспособным по отношению к тиоловым группам-линкерным реагентом. В целом, антитела содержат немного, если вообще содержат, свободных и реакционноспособных тиоловых групп цистеина, которые могут связываться с фрагментом лекарственного средства. Большинство тиоловых групп остатков цистеина в антителах в указанныхсоединениях существуют в виде дисульфидных мостиков и должны восстанавливаться с помощью восстановителей, таких как дитиотреитол (ДТТ) или TCEP, в частично или полностью восстановительных условиях. Нагрузка (отношение лекарственное средство/антитело) в ADC может контролироваться несколькими различными способами, включая: (i) ограничение молярного избытка интермедиата лекарственное средство-линкер (D-L) или линкерного реагента по отношению к антителу, (ii) ограничение времени или

температуры реакции конъюгации, и (iii) частичные или ограничивающие восстановительные условия для модификации тиоловых групп цистеина.

Некоторые антитела содержат способные к восстановлению межцепьевые дисульфиды, т.е. цистеиновые мостики. Антитела можно активировать для конъюгирования с линкерными реагентами путем обработки восстановителем, таким как ДТТ (дитиотреитол). В результате каждый цистеиновый мостик теоретически сможет образовать два реакционноспособных тиоловых нуклеофила. В антитела можно вводить дополнительные нуклеофильные группы посредством реакции лизинов с 2-иминотиоланом (реагентом Траута), что приводит к превращению амина в тиол. Реакцонноспособные тиоловые группы могут вводиться в антитело (или его фрагмент) путем введения одного, двух, трех, четырех или более цистеиновых остатков (например, при получении мутантных антител, содержащих один или более чужеродных цистеиновых аминокислотных остатков). В US 7521541 описано получение антитела путем введения реакционноспособных цистеиновых аминокислот.

В реакционноспособных сайтах антитела могут быть сконструированы цистеиновые аминокислоты, которые не образуют межцепьевые или межмолекулярные дисульфидные связи (Junutula, *et al.*, 2008b Nature Biotech., 26(8):925-932; Dornan *et al* (2009) Blood 114(13):2721-2729; US 7521541; US 7723485; WO2009/052249). Полученные тиоловые группы цистеинов могут взаимодействовать с линкерными реагентами или соединениями лекарственное средство-линкерный реагент согласно настоящему изобретению, содержащими реакционноспособные по отношению к тиольным группам электрофильные группы, такие как малеимидная или альфа-галогенамиды, с образованием ADC со сконструированными на основе цистеина антителами и фрагментами PBD лекарственного средства. Положение фрагмента лекарственного средства, таким образом, может планироваться, контролироваться и быть известным. Нагрузку лекарственного средства можно контролировать, так как сконструированные тиоловые группы цистеина, как правило, взаимодействуют с реакционноспособными по отношению к тиоловым группам линкерными реагентами или соединениями лекарственное средство-линкерный реагент с высокой эффективностью. Конструирование антитела IgG с введением аминокислоты цистеина путем замещения одного сайта в тяжелой или легкой цепи приводит к появлению двух новых цистеинов в симметричном антителе. Можно достичь нагрузку лекарственного средства со значением около 2 и относительную однородность продукта конъюгации ADC.

Когда более одной нуклеофильной или электрофильной группы антитела реагирует с интермедиатом лекарственное средство-линкер или линкерным реагентом с последующим взаимодействием с фрагментом лекарственного средства, полученный продукт представляет собой смесь ADC соединений с распределением фрагментов лекарственного средства, присоединенных к антителу, например 1, 2, 3 и т.д. С помощью методов жидкостной хроматографии, таких как полимерная обращенно-фазовая хроматография (PLRP) и хроматография гидрофобного взаимодействия (HIC), можно разделять соединения в смеси в соответствии с нагрузкой лекарственного средства. Могут быть выделены композиции ADC с одним значением нагрузки лекарственного средства (p), однако указанные композиции ADC с одним значением нагрузки могут все еще представлять собой гетерогенные смеси, так как фрагменты лекарственного средства могут присоединяться с помощью линкера к различным сайтам антитела.

Таким образом, композиции конъюгатов антитело-лекарственнное средство согласно изобретению включают смеси соединений конъюгатов антитело-лекарственнное средство, где указанное антитело содержит один или более фрагментов PBD лекарственного средства и где фрагменты лекарственного средства могут быть присоединены к антителу на различных аминокислотных остатках.

Согласно одному из вариантов реализации среднее количество групп пирролбензодиазепинового димера на связывающийся с клетками агент составляет от 1 до 20. Согласно некоторым вариантам реализации диапазон выбран из от 1 до 8, от 2 до 8, от 2 до 6, от 2 до 4 и от 4 до 8.

Согласно некоторым вариантам реализации одна группа пирролбензодиазепинового димера на связывающийся с клетками агент.

Другие формы

Если не указано иное, указанные выше примеры включают хорошо известные ионные формы, формы солей, сольватов и защищенные формы указанных заместителей. Например, указание на карбоновую кислоту (-COOH) также включает анионную (карбоксилатную) форму ($-COO^-$), соль или сольват, а также традиционные защищенные формы. Аналогично, указание на аминогруппу включает протонированную форму ($-N^+HR^1R^2$), соль или сольват аминогруппы, например, гидрохлоридную соль, а также традиционные защищенные формы аминогруппы.

Аналогично, указание на гидроксильную группу также включает анионную форму ($-O^-$), соль или сольват, а также традиционные защищенные формы.

Соли

Может быть удобным или желательным получать, очищать и/или обрабатывать соответствующую соль активного соединения, например, фармацевтически приемлемую соль. Примеры фармацевтически приемлемых солей описаны в источнике Berge, *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1-19 (1977).

Например, если соединение является анионным или содержит функциональную группу, которая может быть анионной (например, -COOH может представлять собой $-COO^-$), то может происходить образование соли с подходящим катионом. Примеры подходящих неорганических катионов включают, но не ограничиваются ими, ионы щелочных металлов, такие как Na^+ и K^+, катионы щелочноземельных металлов, такие как Ca^{2+} и Mg^{2+}, и другие катионы, такие как Al^{+3}. Примеры подходящих органических катионов включают, но не ограничиваются ими, ион аммония (т.е. NH_4^+) и замещенные ионы аммония (например, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Примеры некоторых подходящих замещенных ионов аммония представляют собой ионы, полученные из: этиламина, диэтиламина, дициклогексиламина, триэтиламина, бутиламина, этилендиамина, этаноламина, диэтаноламина, пиперазина, бензиламина, фенилбензиламина, холина, меглумина и трометамина, а также аминокислот, таких как лизин и аргинин. Пример обычного иона четвертичного аммония представляет собой $N(CH_3)_4^+$.

Если соединение является катионным или содержит функциональную группу, которая может быть катионной (например, $-NH_2$ может представлять собой $-NH_3^+$), то может происходить образование соли с подходящим анионом. Примеры подходящих неорганических анионов включают, но не ограничиваются ими, анионы, полученные из следующих неорганических кислот: соляной, бромоводородной, йодоводородной, серной, сернистой, азотной, азотистой, фосфорной и фосфористой.

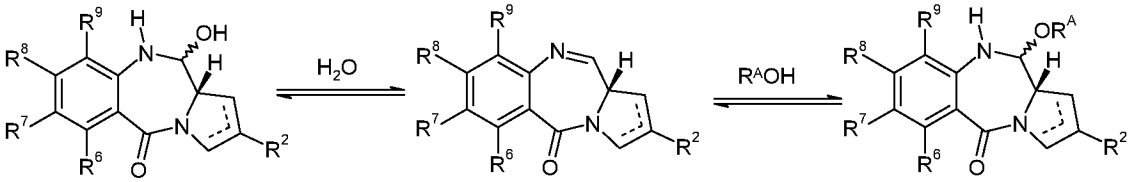
Примеры подходящих органических анионов включают, но не ограничиваются ими, анионы, полученные из следующих органических кислот: 2-ацетилоксибензойной, уксусной, аскорбиновой, аспарагиновой, бензойной, камфоросульфоновой, коричной, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, этансульфоновой, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой,

гидроксималеиновой, гидроксинафталинкарбоновой, изэтионовой, молочной, лактобионовой, лауриновой, малеиновой, яблочной, метансульфоновой, муциновой, олеиновой, щавелевой, пальмитиновой, памоевой, пантотеновой, фенилуксусной, фенилсульфоновой, пропионовой, пировиноградной, салициловой, стеариновой, сукциновой, сульфаниловой, винной, толуолсульфоновой, трифторуксусной кислоты и валериановой. Примеры подходящих полимерных органических анионов включают, но не ограничиваются ими, анионы, полученные из следующих полимерных кислот: таннина, карбоксиметилцеллюлозы.

Сольваты

Может быть удобным или желательным получать, очищать и/или обрабатывать соответствующий сольват активного соединения. Термин «сольват» используется в настоящем описании в общепринятом смысле для указания на комплекс растворенного вещества (например, активного соединения, соли активного соединения) и растворителя. Если растворитель представляет собой воду, сольват может в общепринятом смысле называться гидратом, например, моногидратом, дигидратом, тригидратом и т.д.

Настоящее изобретение включает соединения, в которых растворитель присоединяется через иминную связь PBD фрагмента, что показано ниже, где растворитель представляет собой воду или спирт (R^AOH, где R^A представляет собой C_{1-4} алкил):



Указанные формы могут называться карбиноламинными и карбиноламинэфирными формами PBD (как описано в разделе, относящемся к R^{10}, как указано выше). Равновесие указанного обратимого процесса зависит от состояний, в которых указанные соединения выявлены, а также природы самого фрагмента.

Указанные конкретные соединения могут быть выделены в твердом виде, например, путем лиофилизации.

Изомеры

Конкретные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в одной или более определенных геометрических, оптических, энантиомерных, диастереомерных, эпимерных, атроповых, стереоизомерных, таутомерных, конформационных или аномерных формах, включая, но не ограничиваясь ими, цис- и транс-формы; E- и Z-формы; c-, t-, и r- формы; эндо- и экзо-формы; R-, S-, и мезо-формы; D- и L-формы; d- и l-формы; (+) и (-) формы; кето-, енол-, и енолат-формы; син- и анти-формы; синклинальные и антиклинальные формы; α- и β-формы; аксиальные и экваториальные формы; форму ванны, кресла, твист-форму, форму конверта и полукресла, и их комбинации, которые в настоящей заявке вместе называются «изомерами» (или «изомерными формами»).

Термин «хиральный» относится к молекулам, которые имеют свойство не совпадать при наложении зеркальных отображений партнеров, тогда как термин «ахиральный» относится к молекулам, которые совпадают при наложении зеркальных отображений партнеров.

Термин «стереоизомеры» относится к соединениям, которые имеют одинаковый химический состав, но различаются с точки зрения организации атомов или групп в пространстве.

Термин «диастереомер» относится к стереоизомеру с двумя или более центрами хиральности, молекулы которого не являются зеркальными отображениями друг друга. Диастереомеры имеют разные физические свойства, например, температуру плавления, температуру кипения, спектральные свойства и реакционную способность. Смеси диастереомеров можно разделить с помощью аналитических методов с высоким разрешением, таких как электрофорез и хроматография.

Термин «энантиомеры» относится к двум стереоизомерам соединения, которые не совпадают при наложении зеркальных отображений друг друга.

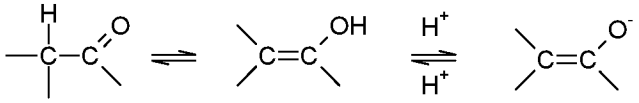
Определения и обозначения стереохимических структур, используемые в настоящей заявке, в целом приведены в соответствии с S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Соединенies”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать асимметричные или хиральные центры, и поэтому существовать в различных стереоизомерных формах.

Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений согласно настоящему изобретению, включая, но не ограничиваясь ими, диастереомеры, энантиомеры и атропоизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, являются частью настоящего изобретения. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т.е. способны вращать плоскость плоско-поляризованного света. При описании оптически активных соединений префиксы D и L, или *R* и *S,* используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра (центров). Префиксы d и l или (+) и (-) используются для обозначения знака направления вращения плоскости плоско-поляризованного света соединением, при этом (-) или l означает, что соединение является левовращающим. Соединение с префиксом (+) или d является правовращающим. С точки зрения данной химической структуры указанные стереоизомеры являются идентичными, за исключением того, что они являются зеркальными отображениями друг друга. Определенный стереоизомер может также называться энантиомером, а смесь таких изомеров часто называется энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров 50:50 называется рацемической смесью или рацематом, который может образовываться при отсутствии стереоселекции или стереоспецифичности в процессе химической реакции или технологическом процессе. Термины «рацемическая смесь» и «рацемат» относятся к эквимолярной смеси двух энантиомерных форм, лишенной оптической активности.

Необходимо отметить, что, за исключением описанного ниже для таутомерных форм, специально исключенных из термина «изомеры», в настоящей заявке представлены структурные (или конституциальные) изомеры (т.е. изомеры, которые различаются по связям между атомами, а не просто по положению атомов в пространстве). Например, указание на метокси-группу $-OCH_3$ не следует рассматривать как указание на ее структурный изомер гидроксиметильную группу $-CH_2OH$. Аналогично, указание на *орто*-хлорфенил не следует рассматривать как указание на его структурный изомер *мета*-хлорфенил. Однако указание на класс структур может включать структурные изомерные формы, входящие в указанный класс (например C_{1-7} алкил включает *н*-пропил и *изо*-пропил; бутил включает *н*-, *изо*-, *втор*-, *и трет*-бутил; метоксифенил включает *орто*-, *мета*- и *пара*-метоксифенил).

Приведенные выше исключения не относятся к таутомерным формам, например, кето-, енол- и енолят-формам, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол

(показанных ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/енетиол, N-нитрозо/гидроксиазо и нитро/аци-нитро.



кето енол енолят

Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам с разной энергией, которые являются взаимопревращающимися при прохождении через низкоэнергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) подвергаются взаимопревращениям, опосредованным миграцией протона, таким как кето-енольная и имин-енаминная изомеризация. Валентные таутомеры подвергаются взаимопревращениям за счет перераспределение некоторых из связывающих электронов.

Необходимо отметить, что в термин «изомер» специально включены соединения с одним или более изотопными заместителями. Например, H может быть представлен любой изотопной формой, включая ^{1}H, ^{2}H (D) и ^{3}H (T); C может быть представлен любой изотопной формой, включая ^{12}C, ^{13}C и ^{14}C; O может быть представлен любой изотопной формой, включая ^{16}O и ^{18}O; и т.п.

Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, включая, но не ограничиваясь ими, ^{2}H (дейтерий, D), ^{3}H (тритий), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl и ^{125}I. Различные меченные изотопом соединения согласно настоящему изобретению, например, соединения, в которые введены радиоактивные изотопы, такие как ^{3}H, ^{13}C и ^{14}C. Такие изотопно-меченые соединения могут применяться в метаболических исследованиях, исследованиях кинетики реакций, методах определения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализ распределения в ткани лекарственного средства или субстрата или, лечении пациентов радиоактивными соединениями. Меченные или замещенные дейтерием терапевтические соединения согласно настоящему изобретению могут иметь улучшенные свойства DMPK (метаболизма и фармакокинетики лекарственного средства), относящиеся к распределению, метаболизму и выведению (ADME). Замещение тяжелыми изотопами, такими как

дейтерий, может предоставлять определенные терапевтические преимущества, проявляющиеся в большей метаболической стабильности, например, повышение периода полувыведения *in vivo* или снижение необходимой дозы. Меченное ^{18}F соединение может быть применимым для PET или SPECT исследований. Меченные изотопами соединения согласно настоящему изобретению и их пролекарства могут в целом быть получены путем осуществления процедур, описанных ниже схемами или в примерами и составами, путем введения заместителя легко доступным меченным изотопом реагентом в не меченного изотопом реагента. Кроме того, замещение тяжелыми изотопам, в частности, дейтерием (т.е., ^{2}H или D), может предоставлять определенные терапевтические преимущества, проявляющиеся в большей метаболической стабильности, например, повышение периода полувыведения *in vivo* или снижение необходимой дозы или улучшение терапевтического индекса. Очевидно, что дейтерий в указанном контексте рассматривается как заместитель. Концентрация такого тяжелого изотопа, в частности, дейтерия, может быть определена с помощью коэффициента обогащения изотопом. Подразумевается, что в соединениях согласно настоящему изобретению любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, обозначает любой стабильный изотоп указанного атома.

Если не указано иное, указание на определенное соединение включает все такие изомерные формы, в том числе (полностью или частично) рацемические и другие их смеси. Способы получения (например, асимметрический синтез) и разделения (например, фракционная кристаллизация и хроматографические способы) указанных изомерных форм либо известны в данной области техники, либо с легкостью могут быть известным образом получены путем адаптации способов, описанных в настоящей заявке, или известных способов.

Биологическая активность

Анализы клеточной пролиферации *in vitro*

В целом, цитотоксическую или цитостатическую активность конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) определяют путем: воздействия на клетки млекопитающих, имеющие рецепторные белки, например, HER2, антитела ADC в культуральной среде; культивирования клеток в течение периода от примерно 6 часов до примерно 5 дней; и измерения клеточной жизнеспособности. Клеточные анализы *in vitro* используют для определения жизнеспособности (пролиферации), цитотоксичности и индукции апоптоза (активации каспаз) ADC согласно настоящему изобретению.

Активность конъюгатов антитело-лекарственное средство *in vitro* можно измерить с помощью анализа клеточной пролиферации. Люминисцентный анализ жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® представляет собой коммерчески доступный (Promega Corp., Мэдисон, Висконсин, США) метод гомогенного анализа, основанный на экспрессии рекомбинантной люциферазы светляка *Coleoptera* (патенты США US 5583024; 5674713 и 5700670). С помощью указанного анализа клеточной пролиферации определяют число жизнеспособных клеток в культуре на основе количественной оценки присутствующего АТФ в качестве индикатора метаболически активных клеток (Crouch *et al* (1993) *J. Immunol. Meth.* 160:81-88; US 6602677). Анализ CellTiter-Glo® проводили в 96-луночных планшетах с возможностью автоматизированного высокопроизводительного скрининга (HTS) (Cree *et al* (1995) *AntiCancer Drugs* 6:398-404). Процедура гомогенного анализа включает добавление единственного реагента (CellTiter-Glo®) непосредственно в клетки, культивируемые в среде с добавлением сыворотки. Этапы промывки клеток, удаления среды и многократного пипетирования не требуются. Система выявляет до 15 клеток/лунку в 384-луночных планшетах через 10 минут после добавления реагента и перемешивания. Клетки можно непрерывно обрабатывать ADC, или же их можно обрабатывать и удалять ADC. В целом, клетки, которые обрабатывали в течение короткого времени, т.е., в течение 3 часов, показали такую же эффективную активность, как и клетки, которые обрабатывали непрерывно.

Гомогенный анализ «добавление-смешивание-измерение» приводил к лизису клеток и генерации люминесцентного сигнала, пропорционального количеству присутствующего АТФ. Количество АТФ прямо пропорционально количеству клеток, присутствующих в культуре. В ходе анализа CellTiter-Glo® генерируется люминесцентный сигнал «накаливания» в результате реакции люциферазы, период полужизни которой в целом составляет более пяти часов, в зависимости от используемого типа клеток и среды. Количество жизнеспособных клеток выражают в относительных единицах люминесценции (RLU). Субстрат, люциферин жука, подвергается окислительному декарбоксилированию рекомбинантной люциферазой светляка с сопутствующим превращением АТФ в АМФ и генерацией фотонов.

Активность конъюгатов антитело-лекарственное средство *in vitro* можно также измерить с помощью анализа цитотоксичности. Культивированные адгезивные клетки промывают PBS, разделяют трипсином, разбавляют в полной среде, содержащей 10% FCS, центрифугируют, повторно суспендируют в свежей среде и подсчитывают с

помощью гемоцитометра. Суспензионные культуры подсчитывают непосредственно. Для подсчета монодисперсных клеточных суспензий может потребоваться перемешивание суспензии путем повторяемого вакуумирования для разрушения скоплений клеток.

Клеточную суспензию разбавляют до требуемой плотности посева и распределяют (100 мкл на лунку) в черные 96-луночные планшеты. Планшеты адгезивных клеточных линий инкубируют в течение ночи для обеспечения адгезии. Суспензионные клеточные культуры можно использовать в день посева.

Маточный раствор (1 мл) ADC (20 мкг/мл) получают в подходящей культуральной клеточной среде. Последовательные 10-кратные разбавления маточного раствора ADC получают в 15 мл центрифужных пробирках путем последовательного переноса от 100 мкл до 900 мкл культуральной клеточной среды.

Четыре одинаковые лунки каждого разбавления ADC (100 мкл) распределяют в черные 96-луночные планшеты, в которые ранее помещали клеточную суспензию (100 мкл), получая в результате конечный объем 200 мкл. В контрольные лунки помещали культуральную клеточную среду (100 мкл).

Если время удвоения клеточной линии составляет более 30 часов, инкубацию ADC проводят в течение 5 дней, в противном случае инкубацию в течение четырех дней.

В конце периода инкубации жизнеспособность клеток оценивают с помощью анализа с аламаровым синим. Аламаровый синий (Invitrogen) распределяют по всему планшету (20 мкл на лунку) и инкубируют в течение 4 часов. Флуоресценцию аламарового синего измеряют при возбуждении при 570 нм, эмиссии при 585 нм на флеш планшет-ридере Varioskan. Процент клеточной выживаемости рассчитывают от средней флуоресценции в обработанных ADC лунках, по сравнению со средней флуоресценцией в контрольных лунках.

Эффективность in vivo

Эффективность *in vivo* конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) согласно настоящему изобретению можно определить с помощью исследований ксенотрансплантата опухоли у мышей. Например, *in vivo* эффективность анти-HER2 ADC согласно настоящему изобретению можно определить с использованием модели трансгенных мышей, содержащих эксплантат, с повышенной экспрессией HER2.

Аллогенный трансплантат получали из трансгенной мыши Fo5 mmtv, которая не отвечает, или слабо отвечает на терапию с использованием герцептина (HERCEPTIN®). Субъектам однократно вводят ADC определенных дозы (мг/кг) и воздействия PBD лекарственного средства (мкг/м^2); и контрольным буфером-плацебо (Разбавитель), и наблюдали мышей в течение двух недель или более с целью определения времени увеличения опухоли в два раза, десятичного логарифма клеточной гибели и уменьшения размера опухоли.

Применение

Конъюгаты согласно настоящему изобретению могут использоваться для получения PBD соединений в области-мишени.

Область-мишень предпочтительно представляет собой популяцию пролиферирующих клеток. Антитело представляет собой антитело для антигена, присутствующего на популяции пролиферирующих клеток.

Согласно одному варианту реализации антиген отсутствует или присутствует на пониженном уровне в непролиферирующей клеточной популяции по сравнению с количеством антигена, присутствующим в пролиферирующей клеточной популяции, например, популяции опухолевых клеток.

В области-мишени линкер может расщепляться таким образом, что соединение RelA или RelB высвобождается. Таким образом, конъюгат может использоваться для селективного обеспечения соединения RelA или RelB в области-мишени.

Линкер может расщепляться ферментом, присутствующим в области-мишени.

Область-мишень может представляет собой *in vitro*, *in vivo* или *ex vivo*.

Соединения, представляющие собой конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC) согласно настоящему изобретению, включают соединения, оказывающие противораковое действие. В частности, соединения включают антитело, конъюгированное, т.е. ковалентно связанное с помощью линкера, с фрагментом PBD лекарственного средства, т.е. токсином. Когда лекарственное средство не конъюгировано с антителом, указанное PBD лекарственное средство обладает цитотоксическим действием. Биологическая активность фрагмента PBD

лекарственного средства, таким образом, модулируется путем конъюгирования с антителом. Конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC) согласно настоящему изобретению селективно доставляет эффективную дозу цитотоксического агента к ткани опухоли, в результате чего может достигаться большая селективность, т.е. более низкая эффективная доза.

Таким образом, согласно одному аспекту настоящего изобретения, предложено соединение, представляющее собой конъюгат, как описано в настоящей заявке, для применения в терапии.

Согласно другому аспекту также предложено соединение, представляющее собой конъюгат, как описано в настоящей заявке, для применения для лечения пролиферативного заболевания. Согласно второму аспекту настоящего изобретения предложено применение соединения, представляющего собой конъюгат, для получения лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания.

Средний специалист в данной области техники с легкостью определит, способен ли вероятный конъюгат лечить пролиферативное состояние для любого конкретного типа клеток. Например, испытания, которые могут удобно использоваться для оценки активности, обеспечиваемой определенным соединением, описаны в примерах ниже.

Термин «пролиферативное заболевание» относится к нежелательной или неконтролируемой пролиферации избыточных или аномальных клеток, которая является нежелательной, такой как неопластический или гиперпластический рост, как *in vitro,* так и *in vivo*.

Примеры пролиферативных состояний включают, но не ограничиваются ими, доброкачественную, предраковую и злокачественную пролиферацию клеток, включая, но не ограничиваясь ими, неоплазмы и опухоли (например, гистоцитому, глиому, астроцитому, остеому), раковые заболевания (например, рак легких, мелкоклеточный рак легких, рак желудочно-кишечного тракта, колоректальный рак, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательный железы, рак яичек, рак печени, рак почки, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак мозга, саркому, остеосракому, саркому Капоши, меланому), лимфомы, лейкозы, псориаз, заболевания костей, фибропролиферативные нарушения (например, соединительных

тканей) и атеросклероз. Раковые заболевания, представляющие особый интерес, включают, но не ограничиваются ими, лейкозы и рак яичников.

Можно лечить клетки любого типа, включая, но не ограничиваясь ими, клетки легких, желудочно-кишечного тракта (включая, например, клетки кишечника, клетки толстой кишки), молочной железы (маммарные), яичников, предстательной железы, печени (печеночные), почки (почечные), мочевого пузыря, поджелудочной железы, мозга и кожи.

Согласно одному варианту реализации лечение представляет собой лечение рака поджелудочной железы.
Согласно одному варианту реализации лечение представляет собой лечение опухоли, на поверхности клеток которой имеется $\alpha_v\beta_6$ интегрин.

Полагают, что конъюгат антитело-лекарственное средство (ADC) согласно настоящему изобретению может применяться для лечения различных заболеваний или нарушений, которые, например, характеризуются гиперэкспрессией опухолевого антигена. Примеры состояний или гиперпролиферативных заболеваний включают доброкачественные или злокачественные опухоли; лейкоз, гематологические и лимфоидные злокачественные новообразования. Другие примеры включают нейрональные, глиальные, астроцитарные, гипаталамические, эндокринные, макрофагальные, эпителиальные, стромальные, бластоцельные, воспалительные, ангиогенные и иммунологические, включая аутоимунные, нарушения.

В целом, заболевание или нарушение, подвергаемое лечению, представляет собой гиперпролиферативное заболевание, такое как рак. Примеры рака, подвергаемого лечению, согласно настоящему описанию включают, но не ограничиваются ими, карциному, лимфому, бластому, саркому и лейкоз или лимфолейкозы. Более конкретные примеры указанных раковых заболеваний включают плоскоклеточный рак (например, эпителиальный плоскоклеточный рак), рак легких, включая мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких, аденокарциному легких и плоскоклеточную карциному легких, рак брюшины, гепатоклеточный рак, гастральный рак, или рак желудка, включая рак желудочно-кишечного тракта, рак поджелудочной железы, глиобластому, цервикальный рак, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, карциному эндометрия или матки, карциному слюнной железы,

рак почки или ренальный рак, рак предстательной железы, рак вульвы, рак щитовидной железы, гепатокарциному, карциному заднего прохода, пениальную карциному, а также рак головы и шеи.

Аутоиммунные заболевания, для лечения которых могут применяться ADC соединения, включают ревматоидные нарушения (такие как, например, ревматоидный артрит, Синдром Шегрена, склеродермию, волчанку, такую как системная красная волчанка (SLE) и волчаночный нефрит, полимиозит/дерматомиозит, криоглобулинемия, синдром антифосфолипидных антител и псориатический артрит), остеоартрит, аутоиммунные нарушения желудочно-кишечного тракта и печени (такие как, например, воспалительные заболевания кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), аутоиммунный гастрит и пернициозная анемия, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит и целиакия), васкулит (такой как, например, ANCA (антинейтрофильные цитоплазматические антитела)-ассоциированный васкулит, включая синдром Черджа-Строса, гранулематоз Вегенера и полиартериит), аутоиммунные неврологические нарушения (такие как, например, рассеянный склероз, синдром опсоклонус-миоклонус, миастения гравис, оптиконейромиелит, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и аутоиммунные полиневропатии), почечные нарушения (такие как, например, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера и болезнь Бергера), аутоиммунные дерматологические нарушения (такие как, например, псориаз, крапивница, аллергическая сыпь, обыкновенная пузырчатка, буллезный пемфигоид и кожная красная волчанка), гематологические нарушения (такие как, например, тромбоцитопеническая пурпура, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, посттрансфузионная пурпура, и аутоиммунная гемолитическая анемия), атеросклероз, увеит, аутоиммунные нарушения слуха (такие как, например, заболевания внутреннего уха и потеря слуха), синдром Бехчета, синдром Рейно, трансплантация органов и аутоиммунные эндокринные нарушения (такие как, например, связанные с диабетом аутоиммунные заболевания, такие как инсулинозависимый сахарный диабет (IDDM), болезнь Аддисона, и аутоиммунные заболевания щитовидной железы (например, Болезнь Гравеса и тиреоидит)). Более предпочтительно указанные заболевания включают, например, ревматоидный артрит, язвенный колит, ANCA-ассоциированный васкулит, волчанку, рассеянный склероз, синдром Шегрена, болезнь Гравеса, IDDM, пернициозную анемию, тиреоидит и гломерулонефрит.

Способы лечения

Конъюгаты согласно настоящему изобретению могут использоваться в способах терапии. Также предложен способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в указанном лечении, терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой конъюгат, согласно настоящему изобретению. Термин «терапевтически эффективное количество» обозначает количество, достаточное для оказания благоприятного эффекта на организм пациента. Такой благоприятный эффект может представлять собой по меньшей мере облегчение по меньшей мере одного симптома. Вводимое в действительности количество и скорость и временная схема введения будет зависеть от природы и тяжести подвергаемого лечению состояния. Предписание лечения, например, определение дозы, находится в рамках компетенции врачей общей практики и других врачей.

Соединение согласно настоящему изобретению может вводиться индивидуально или в комбинации с другими схемами лечения, одновременно или последовательно, в зависимости от состояния, подвергаемого лечению. Примеры схем лечения и терапий включают, но не ограничиваются ими, химиотерапию (введение активных агентов, включая, например лекарственные средства, такие как химиотерапевтические агенты); хирургию и лучевую терапию.

«Химиотерапевтический агент» представляет собой химическое соединение, применимое для лечения рака, независимо от механизма действия. Классы химиотерапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими: алкилирующие агенты, антиметаболиты, растительные алкалоиды, блокирующие митотическое веретено, цитотоксические/противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, антитела, фотосенсибилизаторы и ингибиторы киназ. Химиотерапевтические агенты включают соединения, используемые в “направленной терапии” и традиционной химиотерапии.

Примеры химиотерапевтических агентов включают: эрлотиниб (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), доцетаксел (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (фторурацил, 5-фторурацил, CAS NO 51-21-8), гемцитабин (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (CAS No. 391210-10-9, Pfizer), цисплатин (цис-диамин дихлорплатина(II), CAS No. 15663-27-1), карбоплатин (CAS No. 41575-94-4), паклитаксел (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси), трастузумаб (HERCEPTIN®, Genentech), темозоломид (4-метил-5-оксо-2,3,4,6,8-пентазабицикло-[4,3.0]нона-2,7,9-триен-9-

карбоксамид, CAS No. 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), тамоксифен ((*Z*)-2-[4-(1,2-дифенилбут-1-енил)фенокси]-*N*,*N*-диметилэтанамин, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) и доксорубицин (ADRIAMYCIN ®), Akti-1/2, HPPD и рапамицин.

Дополнительные примеры химиотерапевтических агентов включают: оксалиплатин (ELOXATIN®, Sanofi), бортезомиб (VELCADE®, Millennium Pharm.), сутент (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), летрозол (FEMARA®, Novartis), иматиниб мезилат (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (ингибитор Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (ингибитор Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (ингибитор PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (ингибитор PI3K, Novartis), XL-147 (ингибитор PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), фулвестрант (FASLODEX®, AstraZeneca), лейковорин (фолиновая кислота), рапамицин (сиролимус, RAPAMUNE®, Wyeth), лапатиниб (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафарниб (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), сорафениб (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), гефитиниб (IRESSA®, AstraZeneca), иринотекан (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), типифарниб (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (без кремофора), лекарственные формы паклитаксела в виде связанных с альбумином наночастиц (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Il), вандетаниб (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), хлорамбуцил, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), темсиролимус (TORISEL®, Wyeth), пазопаниб (GlaxoSmithKline), канфосфамид (TELCYTA®, Telik), тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN ®, NEOSAR®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметиломеламин; ацетогенины (в частности, буллатацин и буллацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги KW-2189 и CB1-TM1); элеотеробин; панкратистатин; саркодиктиин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, мехлоретамин оксид гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевина, такая как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как ендииновые антибиотики (например, калихеамицин, калихеамицин гамма 1I, калихеамицин омега I1 (*Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* (1994)

33:183-186); динемицин, динемицин A; бисфосфонаты, такие как клодронат; есперамицин; а также неокарциностатиновый хромофор и родственные хромпротеиновые енедииновые хромофорные антибиотики), аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, морфолинодоксорубицин, цианоморфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, неморубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин C, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; анти-метаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; пуриновые аналоги, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; пиримидиновые аналоги, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, еноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, меритиостан, тестолактон; антитела к гормонам надпочечников, такие как аминоглутетимид, митотан, трилостан; заместители фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминолевуленовая кислота; енилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазихон; элфорнитин; эллиптиния ацетат; эпотилон; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидаинин; маитанзиноиды, такие как маитанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраерин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK® (JHS Natural Products, Юджин, Орегон, США); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазихон; 2,2’,2”-трихлортриэтиламин; трихотецены (в частности, T-2 токсин, веррацурин A, роридин A и ангуидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ara-C»); циклофосфамид; тиотепа; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; платиновые аналоги, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин (NAVELBINE®); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; капецитабин (XELODA®, Roche); ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как

ретиноевая кислота; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любых из указанных выше соединений.

Определение «химиотерапевтический агент» также включает: (i) анти-гормональные агенты, регулирующие или ингибирующие действие гормонов на опухоли, такие как анти-эстрогены и селективные модуляторы рецептора эстрогенов (SERM), включая, например, тамоксифен (включая NOLVADEX®; тамоксифен цитрат), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и FARESTON® (торемифин цитрат); (ii) ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, регулирующий продукцию эстрогенов в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоглютетимид, MEGASE® (мегестрол ацетат), AROMASIN® (экземестан; Pfizer), форместан, фадрозол, RIVISOR® (ворозол), FEMARA® (летрозол; Novartis) и ARIMIDEX® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) анти-андрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и госерелин; а также троксацитабин (1,3-диоксолановый аналог цитозинового нуклеозида); (iv) ингибиторы протеинкиназы, такие как ингибиторы MEK (WO 2007/044515); (v) ингибиторы липидкиназ; (vi) антисмысловые олигонуклеотиды, в частности, олигонуклеотиды, которые подавляют экспрессию генов в сигнальных путях, вовлеченных в нарушенную пролиферацию клеток, например, PKC-альфа, Raf и H-Ras, такие как облимерсен (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) рибозимы, такие как ингибиторы экспрессии VEGF (например, ANGIOZYME®) и ингибиторы экспрессии HER2; (viii) вакцины, такие как генотерапевтические вакцины, например, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; ингибиторы топоизомеразы 1, такие как LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) антиангиогенные агенты, такие как бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech); и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любых из вышеуказанных соединений.
Определение «химиотерапевтический агент» также включает терапевтические антитела, такие как алемтузумаб (Campath), бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech); цетуксимаб (ERBITUX®, Imclone); панитумумаб (VECTIBIX®, Amgen), ритуксимаб (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), офатумумаб (ARZERRA®, GSK), пертузумаб (PERJETA™, OMNITARG™, 2C4, Genentech), трастузумаб (HERCEPTIN®, Genentech), тозитумомаб (Bexxar, Corixia), и конъюгат антитело-лекарственное средство, гемтузумаб озогамицин (MYLOTARG®, Wyeth).

Гуманизированные моноклональные антитела, имеющие терапевтический потенциал для применения в качестве химиотерапевтических агентов в комбинации с

конъюгатами согласно настоящему изобретению включают: алемтузумаб, аполизумаб, азелизумаб, атлизумаб, бапинейзумаб, бевацизумаб, биватузумаб мертанзин, кантузумаб мертанзин, целизумаб, цетролизумаб пегол, цидфузитузумаб, цидтузумаб, даклизумаб, экулизумаб, эфализумаб, эпратузумаб, эрлизумаб, фелвизумаб, фонотолизумаб, гемтузумаб озогамицин, инотузумаб озогамицин, ипилимумаб, лабетузумаб, линтузумаб, матузумаб, меполизумаб, мотавизумаб, мотовизумаб, натализумаб, нимотузумаб, ноловизумаб, нумавизумаб, окрелизумаб, омализумаб, паливизумаб, пасколизумаб, пекфузитузумаб, пектузумаб, пертузумаб, пекселизумаб, раливизумаб, ранибизумаб, ресливизумаб, реслизумаб, ресивизумаб, ровелизумаб, руплизумаб, сибротузумаб, сиплизумаб, сонтузумаб, такатузумаб тетраксетан, тадоцизумаб, тализумаб, тефибазумаб, тоцилизумаб, торализумаб, трастузумаб, тукотузумаб целмолейкин, тукуситузумаб, умавизумаб, уртоксазумаб и визилизумаб.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению и для применения в соответствии с настоящим изобретением могут содержать кроме активного ингредиента, т.е. соединения, представляющего собой конъюгат, фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель, буфер, стабилизатор или другие вещества, хорошо известные специалистам в данной области техники. Указанные вещества должны быть нетоксичными и не должны влиять на эффективность активного ингредиента. Конкретная природа носителя или другого вещества зависит от способа введения, который может быть пероральным или инъекционным, например, кожной, подкожной или внутривенной инъекцией.

Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть представлены в форме таблетки, капсулы, порошка или жидкости. Таблетка может содержать твердый носитель или вспомогательное вещество. Жидкие фармацевтические композиции обычно содержат жидкий носитель, такой как вода, вазелин, животные или растительные масла, минеральное масло или синтетическое масло. Может быть включен физиологический солевой раствор, декстроза или раствор другого сахарида, или гликоли, такие как этиленгликоль, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. Капсула может содержать твердый носитель, такой как желатин.

Для внутривенной, кожной или подкожной инъекции или инъекции в место поражения активный ингредиент может быть в форме подходящего для парентерального введения водного раствора, который является апирогенным и имеет подходящее

значение pH, является изотоническим и стабильным. Специалисты в данной области техники могут получить подходящие растворы с использованием, например, изотонических разбавителей, таких как раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, лактированный раствор Рингера для инъекций. При необходимости могут быть включены консерванты, стабилизаторы, буферы, антиоксиданты и/или другие добавки.

Лекарственные формы

Несмотря на то, что соединение, представляющее собой конъюгат, возможно применять (например, вводить) отдельно, часто является предпочтительным применять его в виде композиции или лекарственной формы.

Согласно одному варианту реализации композиция представляет собой фармацевтическую композицию (например, лекарственную форму, препарат, лекарственное средство), содержащую соединение, представляющее собой конъюгат, описанное в настоящей заявке, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

Согласно одному варианту реализации композиция представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, представляющее собой конъюгат, как описано в настоящей заявке, вместе с одним или более другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами, хорошо известными специалистам в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, фармацевтически приемлемые носители, разбавители, наполнители, вспомогательные вещества, основы, буферы, консерванты, антиоксиданты, смазывающие вещества, стабилизаторы, солюбилизаторы, поверхностно-активные вещества (например, смачивающие агенты), маскирующие агенты, красители, ароматизаторы и подсластители.

Согласно одному варианту реализации композиция дополнительно содержит другие активные агенты, например, другие терапевтические или профилактические агенты.

Подходящие носители, разбавители, наполнители и т.д. могут быть найдены в стандартных фармацевтических текстах. См., например, Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition (под ред. M. Ash и I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, изд.

Lippincott, Williams & Wilkins, 2000 и Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам получения фармацевтической композиции, включающим смешивание по меньшей мере одного [^{11}C]-радиоактивно меченого конъюгата или подобного конъюгату соединения, как определено в настоящей заявке, вместе с одним или более другими фармацевтически приемлемыми ингредиентами, хорошо известными специалистам в данной области техники, например, носителями, разбавителями, наполнителями и т.д. Если указанная композиция представлена в виде дискретных единиц (например, таблеток и т.д.), каждая указанная единица содержит предопределенное количество (дозу) активного соединения.

В настоящем описании термин «фармацевтически приемлемый» относится к соединениям, ингредиентам, материалам, композициям, лекарственным формам и т.д., которые по результатам тщательной медицинский проверки являются подходящими для применения в контакте с тканями интересующего субъекта (например, человека) и не проявляют чрезмерной токсичности, не вызывают раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с разумным отношением польза/риск. Каждый носитель, разбавитель, наполнитель и т.д. также должен являться «приемлемым» с точки зрения совместимости с другими ингредиентами лекарственной формы.

Лекарственные формы могут быть получены с помощью способов, хорошо известных в области фармации. Указанные способы включают этап приведения во взаимодействие активного соединения с носителем, который включает один или более дополнительных ингредиентов. В целом, лекарственные формы получают путем равномерного и тщательного приведения во взаимодействие активного соединения с носителями (например, жидкими носителями, мелкодисперсным твердым носителем и т.д.), а затем, при необходимости, придания формы продукту.

Лекарственная форма может быть приготовлена в форме с быстрым или медленным высвобождением; немедленным, отсроченным, регулируемым или замедленным высвобождением; или с их комбинацией.

Лекарственные формы, подходящие для парентерального введения (например, путем инъекции), включают водные или неводные, изотонические, апирогенные, стерильные жидкости (например, растворы, суспензии), в которых активный ингредиент растворен, суспендирован или включен другим образом (например, в липосоме или другой микрочастице). Указанные жидкости могут дополнительно содержать другие фармацевтически приемлемые ингредиенты, такие как антиоксиданты, буферы, консерванты, стабилизаторы, бактериостатики, суспендирующие агенты, загустители и растворы, которые делают лекарственную форму изотоничной крови (или другой соответствующей жидкости тела) предполагаемого реципиента. Примеры наполнителей включают, например, воду, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.п. Примеры подходящих изотонических носителей для применения в указанных лекарственных формах включают раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера или лактированный раствор Рингера для инъекций. Как правило, концентрация активного ингредиента в жидкости составляет от примерно 1 нг/мл до примерно 10 мкг/мл, например, от примерно 10 нг/мл до примерно 1 мкг/мл. Лекарственные формы могут быть представлены в однодозовых или многодозовых герметичных контейнерах, например, ампулах и флаконах, и могут храниться в виде высушенного сублимацией (лиофилизированного) продукта, к которому необходимо лишь добавить стерильный жидкий носитель, например, воду для инъекций, непосредственно перед применением. Растворы и суспензии для немедленного применения могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Дозировка

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соответствующие дозы соединения, представляющего собой конъюгат, и композиций, содержащих соединение, представляющее собой конъюгат, могут варьироваться в зависимости от конкретного пациента. Определение оптимальной дозы в целом включает взвешивание отношения терапевтической пользы и риска или опасных побочных эффектов. Выбранная доза зависит от разных факторов, включая, но не ограничиваясь ими, активность определенного соединения, способ введения, время введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или вещества, используемые в комбинации, тяжесть состояния и вид, пол, возраст, масса тела, состояние, общее состояние здоровья и история болезни пациента. Количество соединения и способ введения в конечном итоге определяется врачом, ветеринаром или клиницистом, несмотря на то, что обычно доза выбирается с целью достижения таких локальных концентраций в

месте приложения действия, обеспечивающих достижением желаемого эффекта без существенных неблагоприятных или опасных побочных эффектов.

Можно осуществлять непрерывное или прерывистое (например, в дробных дозах с соответствующими интервалами) введение однократной дозы в течение курса лечения. Способы определения наиболее эффективных способов и дозы введения хорошо известны специалистам в данной области техники и варьируются в зависимости от используемой в терапии лекарственно формы, цели терапии, клетки-мишени (клеток–мишеней), подвергаемой лечению, и субъекта, подвергаемого лечению. Можно осуществлять однократное или многократное введение, при этом объем дозы и схема введения выбираются лечащим врачом, ветеринаром или клиницистом.

В целом, подходящая доза активного соединения находится в диапазоне от примерно 100 нг до примерно 25 мг (как правило, от примерно 1 мкг до примерно 10 мг) на килограмм массы тела субъекта в сутки. Если активное соединение представляет собой соль, сложный эфир, амид, пролекарство или т.п., вводимое количество рассчитывают на основе исходного соединения, поэтому фактическая масса пропорционально увеличивается.

Согласно одному варианту реализации активное соединение вводят пациенту, представляющему собой человека, в соответствии со следующей схемой дозировки: примерно 100 мг, 3 раза в сутки.

Согласно одному варианту реализации активное соединение вводят пациенту, представляющему собой человека, в соответствии со следующей схемой дозировки: примерно 150 мг, 2 раза в сутки.

Согласно одному варианту реализации активное соединение вводят пациенту, представляющему собой человека, в соответствии со следующей схемой дозировки: примерно 200 мг, 2 раза в сутки.

Однако согласно одному варианту реализации соединение, представляющее собой конъюгат, вводят пациенту, представляющему собой человека, в соответствии со следующей схемой дозировки: примерно 50 или примерно 75 мг, 3 или 4 раза в сутки.

Согласно одному варианту реализации соединение, представляющее собой конъюгат, вводят пациенту, представляющему собой человека, в соответствии со следующей схемой дозировки: примерно 100 или примерно 125 мг, 2 раза в сутки.

Размер дозы, описанный выше, может относиться к конъюгату (включая конъюгат PBD фрагмента и линкера с антителом) или к эффективному количеству предложенного PBD соединения, например количеству соединения, которое может высвобождаться после отщепления линкера.

Соответствующая дозировка ADC согласно настоящему изобретению для профилактики или лечения заболевания зависит от типа заболевания, подвергаемого лечению, как определено выше, тяжести и течения заболевания, введения молекулы в целях профилактики или в терапевтических целях, предшествующего терапевтического лечения, истории болезни пациента и ответа на антитело и решения лечащего врача. Молекула подходящим образом вводится пациенту однократно или в течение нескольких этапов лечения. В зависимости от типа и тяжести заболевания от примерно 1 мкг/кг до 15 мг/кг (например, 0,1-20 мг/кг) молекулы является начальной предполагаемой дозой для введения пациенту, например, путем одного или более отдельных введений или путем непрерывной инфузии. Обычно суточная доза может варьироваться от примерно 1 мкг/кг до 100 мг/кг или более, в зависимости от факторов, перечисленных выше. Пример дозы ADC для введения пациенту находится в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 10 мг/кг массы тела пациента. В случае повторных введений в течение нескольких дней или более в зависимости от состояния лечение поддерживается до достижения желаемого подавления симптомов заболевания. Пример схемы дозировки включает курс введения начальной нагрузочной дозы, составляющей примерно 4 мг/кг, с последующим введением дополнительных доз ADC каждую неделю, две недели, или три недели. Можно применять другие схемы дозировки. Изменения эффекта указанной терапии легко наблюдать с помощью традиционных методов и испытаний.

Лечение

В настоящем описании термин «лечение» в контексте лечения состояния в целом относится к лечению и терапии человека или животного (например, при применении в ветеринарной медицине), при которой достигается некоторый желаемый терапевтический эффект, например, подавление прогрессирования указанного состояния, и включает снижение скорости прогрессирования, прекращение

прогрессирования, регрессию состояния, облегчение состояния и излечение состояния. Термин также включает лечение в качестве профилактической меры (т.е., профилактики, предупреждения).

В настоящем описании термин «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству активного соединения или вещества, композиции или дозированной формы, содержащей активное соединение, которое является эффективным для достижения некоторого желаемого терапевтического эффекта, соразмерного разумному отношению польза/риск, при введении в соответствии с желаемого схемой лечения.

Аналогично, в настоящем описании термин «профилактически эффективное количество» относится к такому количеству активного соединения или вещества, композиции или дозированной формы, содержащей активное соединение, которое является эффективным для достижения некоторого желаемого профилактического эффекта соизмеримого с разумным отношением польза/риск, при введении в соответствии с желаемой схемой лечения.

Получение конъюгата лекарственного средства

Конъюгаты антитело-лекарственное средство, а также конъюгаты другими связывающимися с клетками агентами, могут быть получены несколькими способами с использованием реакций органического синтеза, условий и реагентов, известных специалистам в данной области техники, включающими взаимодействие нуклеофильной группы антитела или связывающегося с клетками агента с линкерным реагентом лекарственного средства. Данный способ может быть использован с различными антителами и связывающимися с клетками агентами с получением конъюгатов антитело-лекарственное средство согласно изобретению.

Нуклеофильные группы антител включают, но не ограничиваются ими тиоловые группы боковых цепей, например, цистеина. Тиоловые группы являются нуклеофильными и способны взаимодействовать с образованием ковалентных связей с электрофильными группами линкерных фрагментов, таких как линкерные фрагменты согласно настоящему изобретению. Определенные антитела содержат восстанавливаемые межцепьевые дисульфидные группы, т.е. цистеиновые мостики. Для конъюгации с линкерными реагентами антитела можно активировать путем обработки восстановителем, таким как ДТТ (реагент Клеланда, дитиотреитол) или

TCEP (гидрохлорид трис-(2-карбоксиэтил)фосфина; Getz *et al* (1999) Anal. Biochem. Vol 273:73-80; Soltec Ventures, Беверли, Массачусетс). Теоретически, в результате указанной обработки каждый цистеиновый дисульфидный мостик образует две реакционноспособных тиоловых нуклеофильных группы. Дополнительные нуклеофильные группы можно вводить в антитела при взаимодействии лизинов с 2-иминотиоланом (реагентом Траута), что приводит к превращению аминогруппы в тиоловую.

Субъект/пациент

Субъект/пациент может представлять собой животное, млекопитающее, плацентарное млекопитающее, сумчатое (например, кенгуру, вомбат), однопроходное (например, утконос), грызуна (например, морская свинка, хомяк, крыса, мышь), мышиных (например, мышь), зайцеобразных (например, кролик), птиц (например, птица), псовых (например, собака), кошачьих (например, кошка), лошадиных (например, лошадь), свиньих (например, свинья), овечьих (например, овца), бычьих (например, корова), примата, обезьяноподобных (например, обезьяна или мартышка), мартышку (например, игрунка, павиан), человекообразную обезьяну (например, горилла, шимпанзе, орангутанг, гиббон) или человека.

Более того, субъект/пациент может находиться на любой стадии развития, например, на стадии эмбриона. Согласно одному предпочтительному варианту реализации субъект/пациент представляет собой человека.

Согласно одному варианту реализации пациенты представляют собой популяцию, в которой каждый пациент страдает от опухоли, на поверхности клеток которой находится $\alpha_v\beta_6$.

<u>Примеры</u>

Общие экспериментальные методики для примеров 1 и 2

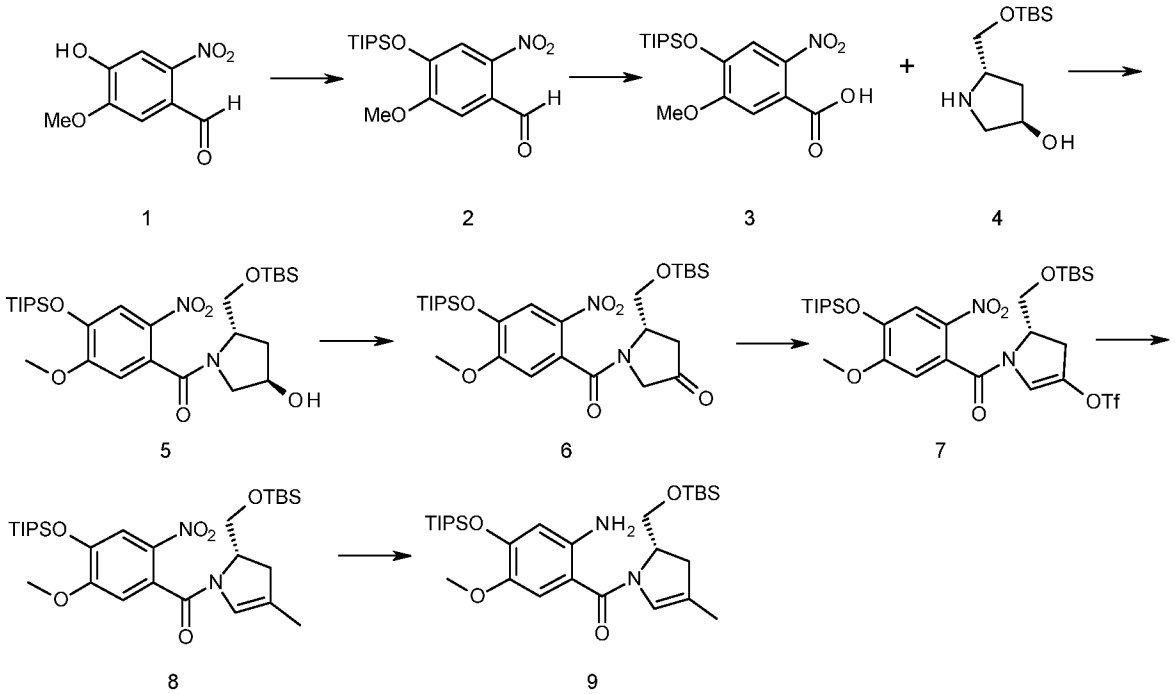
Оптическое вращение измеряли на поляриметре ADP 220 (Bellingham Stanley Ltd.), концентрации (*c*) представлены в виде г/100 мл. Температуру плавления измеряли при помощи цифрового измерителя температуры плавления (Electrothermal). ИК-спектры записывали на ИК спектрометре Perkin-Elmer Spectrum 1000 FT. Спектры ^{1}H и ^{13}C ЯМР получали при 300 К на ЯМР спектрометре Bruker Advance при 400 и 100 МГц, соответственно. Химические сдвиги представлены относительно TMS (δ = 0,0 ppm), сигналы обозначены как с (синглет), д (дублет), т (триплет), дт (двойной триплет), дд

(дублет дублетов), ддд (двойной дублет дублетов) или м (мультиплет), константы спин-спинового взаимодействия даны в герцах (Гц). Данные масс-спектрометрического анализа (МС) получали на оборудования Waters Micromass ZQ, соединенного с ВЭЖХ хроматографом Waters 2695 и детектором Waters 2996 PDA. Использовались следующие параметры системы Waters Micromass ZQ: капилляр (кВ), 3,38; конус (В), 35; экстрактор (В), 3,0; температура источника (°С), 100; температура десольватации (°С), 200; скорость потока подвижной фазы (л/ч), 50; расход десольватированного потока (л/ч), 250, Масс-спектрометрию высокого разрешения (HRMS) проводили в системе Waters Micromass QTOF Global в положительном W-режиме с использованием наконечников из борсиликатного стекла с металлическим покрытием для введения образцов в прибор. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на алюминиевых пластинах с силикагелем (Merck 60, F_{254}), а для флэш-хроматографии использовали силикагель (Merck 60, 230-400 меш ASTM). За исключением HOBt (NovaBiochem) и реагентов на твердой подложке (Argonaut) все остальные химические реактивы и растворители приобретали в Sigma-Aldrich, и их применяли в поставляемом виде без дополнительной очистки. Безводные растворители получали путем перегонки в атмосфере сухого азота в присутствии соответствующего осушителя и хранили над молекулярными ситами 4Å или над натриевой проволокой. Петролейный эфир относится к фракции, кипящей при 40-60°С.

Общие условия ЖХ/МС: ВЭЖХ (Waters Alliance 2695) проводили с использованием в качестве подвижной фазы воды (А) (муравьиная кислота 0,1%) и ацетонитрила (В) (муравьиная кислота 0,1%). Градиент: исходный состав: 5% В в течение 1,0 мин, затем от 5% В до 95% В за 2,5 мин. Композицию выдерживали в течение 0,5 мин при 95% В, а затем возвращали к 5% В в течение 0,1 минут и выдерживали в течение 0,9 минут. Общее время градиентного анализа составило 5 мин. Скорость потока 3,0 мл/мин., с помощью тройника с нулевым мертвым объемом вводили в масс-спектрометр 400 мкл. Диапазон длин волн детектирования: 220 - 400 нм. Тип детектора: диодная матрица (535 сканирований). Колонка: Phenomenex® Onyx Monolithic C18, 50 x 4,60 мм

Пример 1

(i) (*S*)-(2-амино-5-метокси-4-((триизопропилсилил)окси)фенил)(2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)метанон (**9**)



*(a) 5-метокси-2-нитро-4-((триизопропилсилил)окси)бензальдегид (**2**)*

Чистый триизопропилсилилхлорид (56,4 мл, 262 ммоль) добавляли к смеси имидазола (48,7 г, 715,23 ммоль) и 4-гидрокси-5-метокси-2-нитробензальдегида **1** (47 г, 238 ммоль) (измельчали вместе). Указанную смесь нагревали до расплавления и перехода в раствор фенола и имидазола (100 °C). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 15 минут и затем оставляли охлаждаться, после чего наблюдали образование твердого вещества на дне колбы (хлорид имидазола). Реакционную смесь разбавляли 5% EtOAc/гексаны и загружали непосредственно на силикагель и подложку элюировали 5% смесью EtOAc/гексаны, с последующим элюированием 10% EtOAc/гексаны (вследствие низкого выхода, в продукте был обнаружено совсем немного непрореагировавшего TIPSCl). Требуемый продукт элюировали 5 % этилацетатом в гексане. Избыток элюента удаляли путем ротационного выпаривания при пониженном давлении, с последующим высушиванием в высоком вакууме с получением кристаллического светочувствительного твёрдого вещества (74,4 г, 88 %). Удовлетворительная чистота по ЖХ/МС (4,22 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 353,88 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100)); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,43 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 1,35 – 1,24 (м, 3H), 1,10 (м, 18H).

*(b) 5-метокси-2-нитро-4-((триизопропилсилил)окси)бензойная кислота (**3**)*

Раствор хлорита натрия (47,3 г, 523 ммоль, 80 % техническая чистота) и дигидрофосфат натрия (35,2 г, 293 ммоль) (NaH_2PO_4) в воде (800 мл) добавляли к раствору соединения **2** (74 г, 209 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) при комнатной температуре. Перекись водорода (60 % масс./масс., 140 мл, 2,93 моль) немедленно добавляли к интенсивно перемешиваемой двухфазной смеси. Реакционная смесь выделяла газ (кислород), исходное вещество растворилось и температура реакционной смеси возросла до 45°C. Через 30 минут завершение реакции было определено по результатам ЖХ/МС. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли хлористоводородную кислоту (1 М) до понижения pH до 3 (было обнаружено, что данная стадия необходима во многих случаях, поскольку pH в конце реакции становился кислым; пожалуйста, проверьте pH до экстракции). Затем, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (1 л) и органические фазы промывали солевым раствором (2 x 100 мл) и сушили над сульфатом магния. Органическую фазу фильтровали и избыток растворителя удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **6** с количественным выходом в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (3,93 мин (ES-) *m/z* (относительная интенсивность) 367,74 ($[M - H]^{-\cdot}$, 100)); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,34 – 1,22 (м, 3H), 1,10 (м, 18H).

*(c) ((2S,4R)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)(5-метокси-2-нитро-4-((триизопропилсилил)окси)фенил)метанон (**5**)*

DCC (29,2 г, 141 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору кислоты **3** (43,5 г, 117,8 ммоль, 1 экв.), и гидроксибензотриазол гидрата (19,8 г, 129,6 ммоль, 1,1 экв.) в дихлорметане (200 мл) при 0 °C. Холодную баню убирали и реакцию оставляли протекать в течение 30 мин при комнатной температуре, в ходе чего быстро добавляли раствор (*2S,4R*)-2-трет-бутилдиметилсилилоксиметил-4-гидроксипирролидина **4** (30 г, 129,6 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламина (24,66 мл, 176 ммоль, 1,5 экв.) в дихлорметане (100 мл) при -10 °C в атмосфере аргона (в большом масштабе, время добавления можно сократить путем дополнительного охлаждения реакционной смеси. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение от 40 минут до 1 часа и контролировали с помощью ЖХ/МС и ТСХ (EtOAc). Твердые вещества удаляли путем фильтрования над целитом и органическую фазу промывали холодной водной 0,1 М HCl до получения измеренного значения pH 4 или 5. Затем, органическую фазу промывали водой, с последующим промыванием насыщенным водным бикарбонатом натрия и солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния,

фильтровали и избыток растворителя удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; градиент 40/60 этилацетат/гексан до 80/20 этилацетат/гексан). Избыток растворителя удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением чистого продукта **13**, (45,5 г чистого продукта 66%, и 17 г немного грязного продукта, 90% всего). ЖХ/МС 4,43 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 582,92 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,40 (с, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,77 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 3,36 (дд, *J* = 11,3, 4,5 Гц, 1H), 3,14 – 3,02 (м, 1H), 2,38 – 2,28 (м, 1H), 2,10 (ддд, *J* = 13,3, 8,4, 2,2 Гц, 1H), 1,36 – 1,19 (м, 3H), 1,15 – 1,05 (м, 18H), 0,91 (с, 9H), 0,17 – 0,05 (м, 6H), (присутствие ротамеров).

*(d) (S)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-(5-метокси-2-нитро-4-((триизопропилсилил)окси)бензоил)пирролидин-3-он (**6**)*

ТССА (8,82 г, 40 ммоль, 0,7 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору **5** (31,7 г, 54 ммоль, 1 экв.) и ТЕМРО (0,85 г, 5,4 ммоль, 0,1 экв.) в сухом дихлорметане (250 мл) при 0 °C. Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 20 минут, после чего с помощью ТСХ (50/50 этилацетат/гексан) определили завершение расходования исходного вещества. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат промывали водным насыщенным бикарбонатом натрия (100 мл), тиосульфатом натрия (9 г в 300 мл), солевым раствором (100 мл) и сушили над сульфатом магния. В результате ротационного выпаривания при пониженном давлении получали продукт **6** с количественным выходом. ЖХ/МС 4,52 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 581,08 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100);^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,78 – 7,60 (м, 1H), 6,85 – 6,62 (м, 1H), 4,94 (дд, *J* = 30,8, 7,8 Гц, 1H), 4,50 – 4,16 (м, 1H), 3,99 – 3,82 (м, 3H), 3,80 – 3,34 (м, 3H), 2,92 – 2,17 (м, 2H), 1,40 – 1,18 (м, 3H), 1,11 (t, *J* = 6,2 Гц, 18H), 0,97 – 0,75 (м, 9H), 0,15 – -0,06 (м, 6H), (присутствие ротамеров).

*(e) (S)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-(5-метокси-2-нитро-4-((триизопропилсилил)окси)бензоил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил трифторметасульфонат (**7**)*

Трифторметансульфоновый ангидрид (27,7 мл, 46,4 г, 165 ммоль, 3 экв.) вводили (с контролированием температуры) в интенсивно перемешиваемую суспензию кетона **6** (31,9 г, 55 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (900 мл) в присутствии 2,6-лутидина (25,6 мл, 23,5 г, 220 ммоль, 4 экв., высушенного с помощью сит) при -50 °C (баня, содержащая смесь ацетон/сухой лед). Реакционную смесь оставляли перемешиваться

в течение 1,5 часов, после чего в результате ЖХ/МС, с последующей мини обработкой (вода/дихлорметан), определяли завершение реакции. Воду добавляли к еще холодной реакционной смеси и органический слой разделяли и промывали насыщенным бикарбонатом натрия, солевым раствором и сульфатом магния. Органическую фазу фильтровали и избыток растворителя удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; 10/90 об./об. этилацетат/гексан), в результате удаления избытка элюента получали продукт **7** (37,6 г, 96 %) ЖХ/МС, способ 2, 4,32 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 712,89 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,05 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 4,78 (дд, *J* = 9,8, 5,5 Гц, 1H), 4,15 – 3,75 (м, 5H), 3,17 (ддд, *J* = 16,2, 10,4, 2,3 Гц, 1H), 2,99 (ддд, *J* = 16,3, 4,0, 1,6 Гц, 1H), 1,45 – 1,19 (м, 3H), 1,15 – 1,08 (м, 18H), 1,05 (м, 6H), 0,95 – 0,87 (м, 9H), 0,15 – 0,08 (м, 6H).

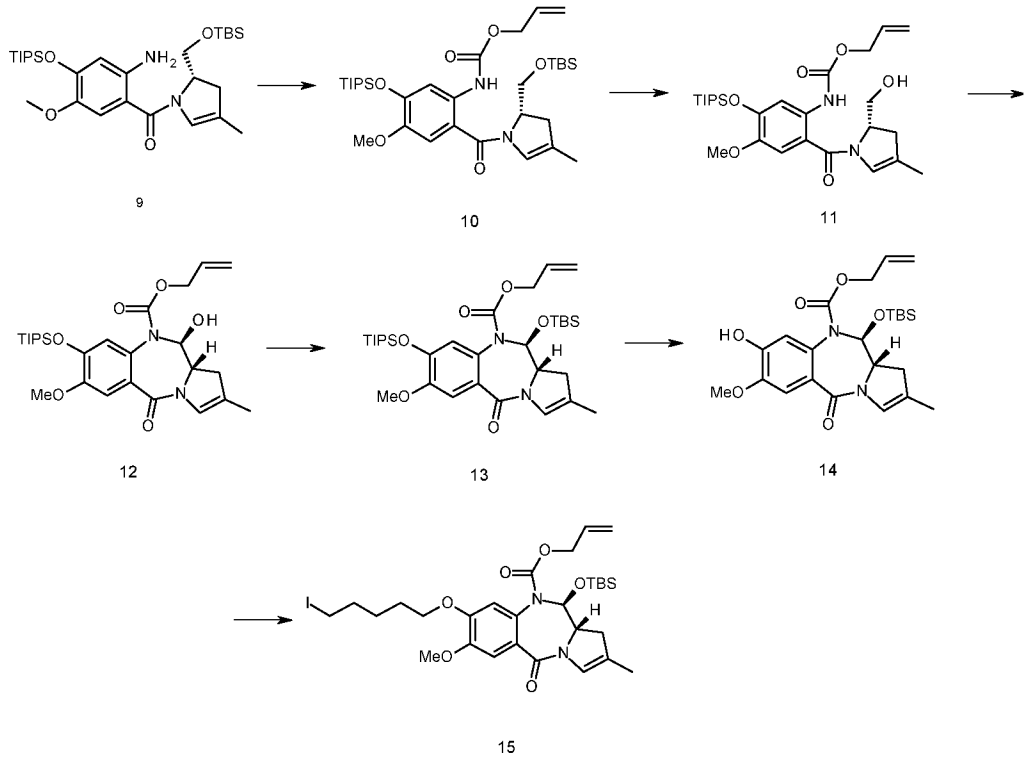
*(f) (S)-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил)(5-метокси-2-нитро-4-((триизопропилсилил)окси)фенил)метанон (**8**)*

Трифениларсин (1,71 г, 5,60 ммоль, 0,4 экв.) добавляли к смеси трифлата **7** (10,00 г, 14 ммоль, 1экв.), метилбороновой кислоты (2,94 г, 49,1 ммоль, 3,5 экв.), оксида серебра (13 г, 56 ммоль, 4 экв.) и ортофосфата калия (17,8 г, 84 ммоль, 6 экв.) в сухом диоксане (80 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь продували аргоном 3 раза и добавляли бис(бензонитрил)палладий(II) хлорид (540 мг, 1,40 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь продували аргоном еще 3 раза до немедленного нагревания до 110°C (нагревательный блок drysyn был заранее нагрет до 110°C установки добавления колбы). Через 10 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через подложку из целита. Растворитель удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; 10 % этилацетатом / гексан). Чистые фракции собирали и объединяли, и избыток элюента удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **8** (4,5 г, 55 %). ЖХ/МС, 4,27 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 579,18 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,51 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 4,77 – 4,59 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,92 – 2,65 (м, 1H), 2,55 (д, *J* = 14,8 Гц, 1H), 1,62 (д, *J* = 1,1 Гц, 3H), 1,40 – 1,18 (м, 3H), 1,11 (с, 9H), 1,10 (с, 9H), 0,90 (с, 9H), 0,11 (д, *J* = 2,3 Гц, 6H).

*(g) (S)-(2-амино-5-метокси-4-((триизопропилсилил)окси)фенил)(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил)метанон (**9**)*

Цинковую пыль (28 г, 430 ммоль, 37 экв.) добавляли к раствору соединения **8** (6,7 г, 11,58 ммоль) в 5% муравьиной кислоте этаноле об./об. (70 мл) при примерно 15°C. Полученную экзотерму контролировали с использованием ледяной бани с поддержанием температуры реакционной смеси ниже 30°C. Через 30 минут реакционную смесь фильтровали через подложку из целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и органическую фазу промывали водой, насыщенным водным бикарбонатом натрия и солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток растворителя удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; 10 % этилацетат в гексане). Чистые фракции собирали и объединяли и избыток растворителя удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **9** (5,1 г, 80 %). ЖХ/МС, 4,23 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 550,21 ($[M + H]^{+\cdot}$, 100); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,19 (с, 1H), 4,64 – 4,53 (м, *J* = 4,1 Гц, 1H), 4,17 (с, 1H), 3,87 (с, 1H), 3,77 – 3,69 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,71 – 2,60 (м, 1H), 2,53 – 2,43 (м, 1H), 2,04 – 1,97 (м, *J* = 11,9 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,26 – 1,13 (м, 3H), 1,08 – 0,99 (м, 18H), 0,82 (с, 9H), 0,03 – -0,03 (м, *J* = 6,2 Гц, 6H).

(ii) (11*S*,11a*S*)-аллил-11-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-((5-йодпентил)окси)-7-метокси-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат



*(a) (S)-аллил-(2-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5-((триизопропилсилил)окси)фенил)карбамат (**10**)*

Аллилхлорформиат (0,30 мл, 3,00 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору амина **9** (1,5 г, 2,73 ммоль) в присутствии сухого пиридина (0,48 мл, 6,00 ммоль, 2,2 экв.) в сухом дихлорметане (20 мл) при -78°C (баня, содержащая смесь ацетон/сухой лед). Через 30 минут баню убирали и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и добавляли насыщенный водный сульфат меди. Затем органический слой последовательно промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия и солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток растворителя удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **10,** который непосредственно использовали не следующей стадии. ЖХ/МС, 4,45 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 632,91 ($[M + H]^{+\cdot}$, 100)

*(b) (S)-аллил-(2-(2-(гидроксиметил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5-((триизопропилсилил)окси)фенил)карбамат (**11**)*

Неочищенный **10** растворяли в смеси 7:1:1:2 уксусная кислота/метанол/тетрагидрофуран/вода (28:4:4:8 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Через 3 часа, с помощью ЖХ/МС наблюдали полное

исчезновение исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой (2 x 500 мл), насыщенным водным бикарбонатом натрия (200 мл) и солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток этилацетата удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель, 25% этилацетат в гексане). Чистые фракции собирали и объединяли и избыток элюента удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением требуемого продукта **11** (1 г, 71 %). ЖХ/МС, 3,70 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 519,13 ($[M + H]^{+\cdot}$, 95); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,95 (ддт, *J* = 17,2, 10,5, 5,7 Гц, 1H), 5,33 (дк, *J* = 17,2, 1,5 Гц, 1H), 5,23 (ддд, *J* = 10,4, 2,6, 1,3 Гц, 1H), 4,73 (тт, *J* = 7,8, 4,8 Гц, 1H), 4,63 (дт, *J* = 5,7, 1,4 Гц, 2H), 4,54 (с, 1H), 3,89 – 3,70 (м, 5H), 2,87 (дд, *J* = 16,5, 10,5 Гц, 1H), 2,19 (дд, *J* = 16,8, 4,6 Гц, 1H), 1,70 (д, *J* = 1,3 Гц, 3H), 1,38 – 1,23 (м, 3H), 1,12 (с, 10H), 1,10 (с, 8H).

*(c) (11S,11aS)-аллил-11-гидрокси-7-метокси-2-метил-5-оксо-8-((триизопропилсилил)окси)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**12**)*

Диметилсульфоксид (0,35 мл, 4,83 ммоль, 2,5 экв.) добавляли по каплям к раствору оксалилхлорида (0,2 мл, 2,32 ммоль, 1,2 экв.) в сухом дихлорметане (10 мл) при -78°C (баня, содержащая смесь сухой лед/ацетон) в атмосфере аргона. Через 10 минут медленно добавляли раствор **11** (1 г, 1,93 ммоль) в сухом дихлорметане (8 мл) при температуре, составляющей при -78°C. Через 15 мин добавляли по каплям триэтиламин (1,35 мл, высушенный через молекулярные сита 4Å, 9,65 ммоль, 5 экв.) и баню сухой лед/ацетон убирали. Реакционную смесь оставляли до достижения комнатной температуры и экстрагировали холодной хлористоводородной кислотой (0,1 М), насыщенным водным бикарбонатом натрия и солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток дихлорметана удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **12** (658 мг, 66%).

Крупномасштабный синтез

Диметилсульфоксид (3,49 мл, 49,1 ммоль, 2,5 экв.) добавляли по каплям к раствору оксалилхлорида (2 мл, 23,5 ммоль, 1,2 экв.) в сухом дихлорметане (80 мл) при -78°C (баня сухой лед/ацетон) в атмосфере аргона. Через 15 минут медленно добавляли раствор **11** (10,2 г, 19,66 ммоль) в сухом дихлорметане (100 мл) при температуре,

составляющей при -78°C. Через 20 минут добавляли по каплям триэтиламин (13,7 мл, высушенный через молекулярные сита 4Å, 98,3 ммоль, 5 экв.) и баню сухой лед/ацетон убирали. Реакционную смесь оставляли до достижения комнатной температуры в течение 2 часов и экстрагировали холодной хлористоводородной кислотой (0,1 М, 400 мл), насыщенным водным бикарбонатом натрия (300 мл) и солевым раствором (400 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток дихлорметана удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **12** в неочищенном виде.

ЖХ/МС, 3,52 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 517,14 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20 (с, 1H), 6,75 – 6,63 (м, *J* = 8,8, 4,0 Гц, 2H), 5,89 – 5,64 (м, *J* = 9,6, 4,1 Гц, 2H), 5,23 – 5,03 (м, 2H), 4,68 – 4,38 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,83 – 3,77 (м, 1H), 3,40 (с, 1H), 3,05 – 2,83 (м, 1H), 2,59 (д, *J* = 17,1 Гц, 1H), 1,78 (д, *J* = 1,3 Гц, 3H), 1,33 – 1,16 (м, 3H), 1,09 (д, *J* = 2,2 Гц, 9H), 1,07 (д, *J* = 2,1 Гц, 9H).

*(d) (11S,11aS)-аллил-11-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-7-метокси-2-метил-5-оксо-8-((триизопропилсилил)окси)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**13**)*

Трет-бутилдиметилсилилтрифлат (0,70 мл, 3,00 ммоль, 3 экв.) добавляли к раствору соединения **12** (520 мг, 1,00 ммоль) и 2,6-лутидина (0,46 мл, 4,00 ммоль, 4 экв.) в сухом дихлорметане (40 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Через 10 мин холодную баню убирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали водой, насыщенным водным бикарбонатом натрия и солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; градиент, от 10 % этилацетата в гексане до 20 % этилацетата в гексане). Чистые фракции собирали и объединяли и избыток элюента удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **13** (540 мг, 85 %).

Крупномасштабный синтез

Трет-бутилдиметилсилилтрифлат (12,7 мл, 55,3 ммоль, 3 экв.) добавляли к раствору соединения **12** (9,40 г, 18,46 ммоль) и 2,6-лутидина (8,61 мл, 72,2 ммоль, 4 экв.) в сухом дихлорметане (180 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Через 10 минут, холодную баню убирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали лимонной кислотой (200 мл), насыщенным водным бикарбонатом натрия (200 мл) и солевым раствором (200 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной хроматографии (biotage 340 г с 34 г samplet). Чистые фракции собирали и объединяли и избыток элюента удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **13** (7,00 г, 56 % за 2 стадии).

ЖХ/МС, 4,42 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 653,14 ([*M* + Na]$^{+\cdot}$, 100); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20 (с, 1H), 6,71 – 6,64 (м, *J* = 5,5 Гц, 2H), 5,83 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,80 – 5,68 (м, *J* = 5,9 Гц, 1H), 5,14 – 5,06 (м, 2H), 4,58 (дд, *J* = 13,2, 5,2 Гц, 1H), 4,36 (дд, *J* = 13,3, 5,5 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,71 (тд, *J* = 10,1, 3,8 Гц, 1H), 2,91 (дд, *J* = 16,9, 10,3 Гц, 1H), 2,36 (д, *J* = 16,8 Гц, 1H), 1,75 (с, 3H), 1,31 – 1,16 (м, 3H), 1,12 – 1,01 (м, *J* = 7,4, 2,1 Гц, 18H), 0,89 – 0,81 (м, 9H), 0,25 (с, 3H), 0,19 (с, 3H).

*(e) (11S,11aS)-аллил-11-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-гидрокси-7-метокси-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**14**)*

Ацетат лития (87 мг, 0,85 ммоль) добавляли к раствору соединения **13** (540 мг, 0,85 ммоль) во влажном диметилформамиде (6 мл, 50:1 ДМФА/вода). Через 4 часа реакция завершалась и реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и промывали водным раствором лимонной кислоты (pH ~ 3), водой и солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток этилацетата удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; градиент, 25% до 75% этилацетат в гексане). Чистые фракции собирали и объединяли и избыток элюента удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **14** (400 мг, количественный).

Крупномасштабный синтез

Ацетат лития (1,13 г, 11,09 ммоль) добавляли к раствору соединения **13** (7 г, 11,09 ммоль) во влажном диметилформамиде (80 мл, 50:1 ДМФА/вода). Через 4 часа реакция завершалась и реакционную смесь концентрировали с удалением большей части ДМФА. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали водным раствором лимонной кислоты (pH ~ 3, 0,1 М, 100 мл), водой (200

мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток этилацетата удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **14** в неочищенном виде.

ЖХ/МС, (3,33 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 475,26 ($[M+H]^+$, 100).

*(f) (11S,11aS)-аллил-11-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-((5-йодпентил)окси)-7-метокси-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**15**)*

Дийодпентан (0,63 мл, 4,21 ммоль, 5 экв.) и карбонат калия (116 мг, 0,84 ммоль, 1 экв.) добавляли к раствору фенола **14** (400 мг, 0,84 ммоль) в ацетоне (4 мл, сушили над молекулярными ситами). Затем реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 6 часов. Ацетон удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; 50/50, об./об., гексан/этилацетатом,). Чистые фракции собирали и объединяли и избыток элюента удаляли с получением **15** с выходом 90%.

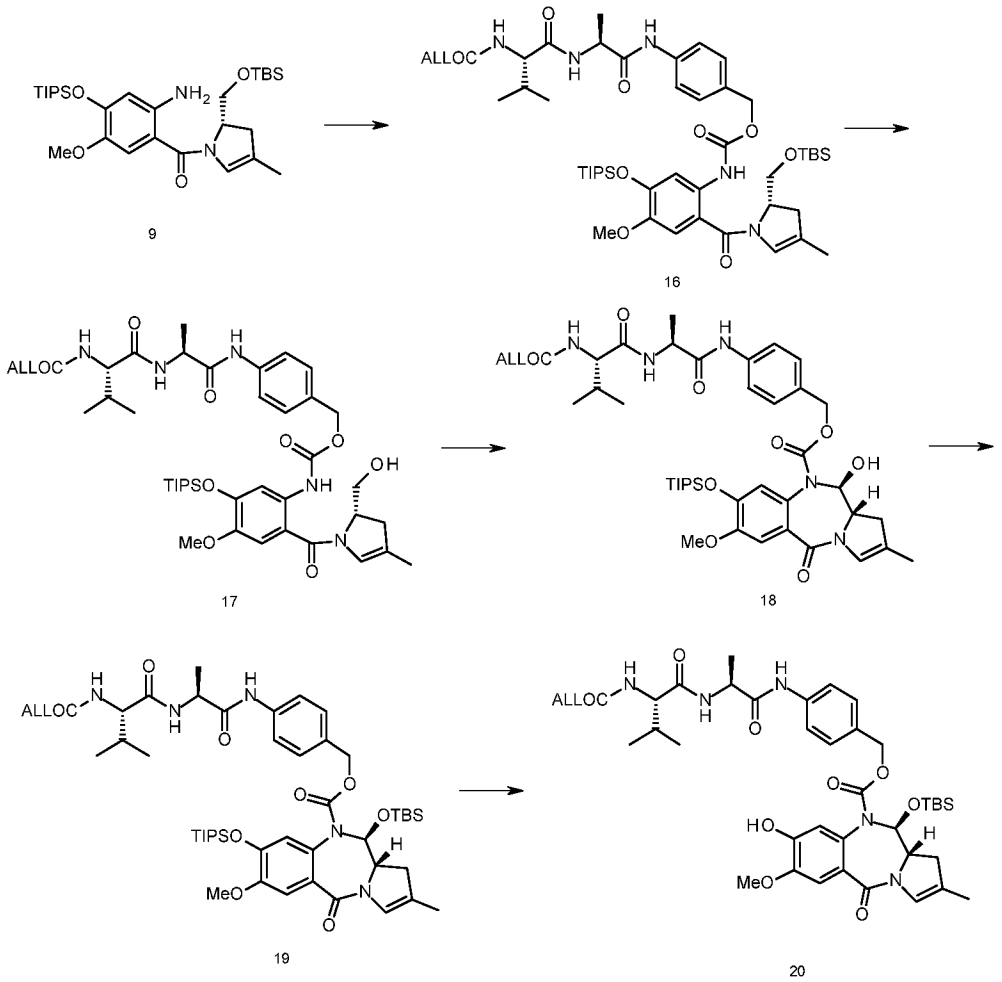
Крупномасштабный синтез

Дийодпентан (8,26 мл, 55,46 ммоль, 5 экв.) и карбонат калия (1,5 г, 11,09 ммоль, 1 экв.) добавляли к раствору фенола **14** (5,26 г, 11,09 ммоль) в 2-бутаноне (50 мл, высушенный над молекулярными ситами). Затем реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 5 часов. 2-бутанон удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этилацетате (250 мл) и промывали водой (250 мл) и солевым раствором (250 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток этилацетата удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (Biotage 750 г с 80 г силикагеля для сухой загрузки). Чистые фракции собирали и объединяли и избыточный элюент удаляли с получением **15** (5,75 г, 77% за 2 стадии).

ЖХ/МС, 3,90 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 670,91 ($[M]^+$, 100). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,23 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,87 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,83 – 5,68 (м, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,15 – 5,01 (м, 2H), 4,67 – 4,58 (м, 1H), 4,45 – 4,35 (м, 1H), 4,04 – 3,93 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,73 (тд, *J* = 10,0, 3,8 Гц, 1H), 3,25 – 3,14 (м, *J* = 8,5, 7,0 Гц,

2H), 2,92 (дд, *J* = 16,8, 10,3 Гц, 1H), 2,38 (д, *J* = 16,8 Гц, 1H), 1,95 – 1,81 (м, 4H), 1,77 (с, 3H), 1,64 – 1,49 (м, 2H), 0,88 (с, 9H), 0,25 (с, 3H), 0,23 (с, 3H).

(iii) (11*S*,11a*S*)-4-(2-(1-((1-(аллилокси)-4-метил-1,2-диоксипентан-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)гидразинил)бензил-11-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-гидрокси-7-метокси-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (20)



*(a) Аллил-3-(2-(2-(4-((((2-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5-((триизопропилсилил)окси)фенил)карбамоил)окси)метил)фенил)гидразинил)пропанамидо)-4-метил-2-оксопентаноат (**16**)*

Триэтиламин (2,23 мл, 18,04 ммоль, 2,2 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору амина **9** (4 г, 8,20 ммоль) и трифосгена (778 мг, 2,95 ммоль, 0,36 экв.) в сухом тетрагидрофуране (40 мл) при 5 °C (ледяная баня). Ход изоцианатной реакции контролировали путем периодического отбора аликвот из реакционной смеси и гашения метанолом и проведения анализа ЖХ/МС. После завершения образования

изоцианата раствор alloc-Val-Ala-PABOH (4,12 г, 12,30 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламина (1,52 мл, 12,30 ммоль, 1,5 экв.) в сухом тетрагидрофуране (40 мл) быстро добавляли во свежеприготовленный изоцианат. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 40 °C в течение 4 часов. Избыток растворителя удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; градиент, 1 % метанола до 5% метанола в дихлорметане). (Альтернативные условия хроматографии с использованием EtOAc и гексана также были успешны). Чистые фракции собирали и объединяли и избыточный элюент удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **16** (3,9 г, 50%). ЖХ/МС, 4,23 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 952,36 ([*M* + H]$^{+\cdot}$, 100); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,62 (ш. с., 1H), 8,46 (с, 1H), 7,77 (ш с, 1H), 7,53 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,32 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,57 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 6,03 – 5,83 (м, 1H), 5,26 (дд, *J* = 33,8, 13,5 Гц, 3H), 5,10 (с, 2H), 4,70 – 4,60 (м, 2H), 4,58 (дд, *J* = 5,7, 1,3 Гц, 2H), 4,06 – 3,99 (м, 1H), 3,92 (с, 1H), 3,82 – 3,71 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,79 – 2,64 (м, 1H), 2,54 (д, *J* = 12,9 Гц, 1H), 2,16 (дкв, *J* = 13,5, 6,7 Гц, 1H), 1,67 (с, 3H), 1,46 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,35 – 1,24 (м, 3H), 1,12 (с, 9H), 1,10 (с, 9H), 0,97 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,94 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,07 – -0,02 (м, 6H).

*(b) Аллил-3-(2-(2-(4-((((2-((S)-2-(гидроксиметил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5-((триизопропилсилил)окси)фенил)карбамоил)окси)метил)фенил)гидразинил)пропанамидо)-4-метил-2-оксопентаноат (**17**)*

Эфир TBS **16** (1,32 г, 1,38 ммоль) растворяли в смеси 7:1:1:2 уксусная кислота/метанол/тетрагидрофуран/вода (14:2:2:4 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Через 3 часа не наблюдали наличие исходного вещества по ЖХ/МС. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и последовательно промывали водой, насыщенным водным бикарбонатом натрия и солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток этилацетата удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель, 2% метанол в дихлорметане). Чистые фракции собирали и объединяли и избыток элюента удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением требуемого продукта **17** (920 мг, 80%). ЖХ/МС, 3,60 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 838,18 ([M+H]$^{+\cdot}$, 100).^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,55 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,52 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,31 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,77

(с, 1H), 6,71 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,97 – 5,82 (м, *J* = 5,7 Гц, 1H), 5,41 – 5,15 (м, 3H), 5,10 (д, *J* = 3,5 Гц, 2H), 4,76 – 4,42 (м, 5H), 4,03 (т, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,77 (с, 5H), 2,84 (дд, *J* = 16,7, 10,4 Гц, 1H), 2,26 – 2,08 (м, 2H), 1,68 (с, 3H), 1,44 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,30 (дт, *J* = 14,7, 7,4 Гц, 3H), 1,12 (с, 9H), 1,10 (с, 9H), 0,96 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,93 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H).

*(c) (11S,11aS)-4-(2-(1-((1-(аллилокси)-4-метил-1,2-диоксипентан-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)гидразинил)бензил-11-гидрокси-7-метокси-2-метил-5-оксо-8-((триизопропилсилил)окси)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**18**)*

Диметилсульфоксид (0,2 мл, 2,75 ммоль, 2,5 экв.) добавляли по каплям к раствору оксалилхлорида (0,11 мл, 1,32 ммоль, 1,2 экв.) в сухом дихлорметане (7 мл) при -78°C (баня, содержащая смесь сухой лед/ацетон) в атмосфере аргона. Через 10 минут раствор **17** (920 мг, 1,10 ммоль) в сухом дихлорметане (5 мл) медленно добавляли при температуре, составляющей при -78°C. Через 15 мин добавляли по каплям триэтиламин (0,77 мл, высушенный через молекулярные сита 4Å, 5,50 ммоль, 5 экв.) и баню сухой лед/ацетон убирали. Реакционную смесь оставляли до достижения комнатной температуры и экстрагировали холодной хлористоводородной кислотой (0,1 М), насыщенным водным бикарбонатом натрия и солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток дихлорметана удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; градиент 2% метанол до 5 % метанол в дихлорметане). Чистые фракции собирали и объединяли и в результате удаления избытка элюента с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении получали продукт **18** (550 мг, 60%).

Крупномасштабный синтез

Диметилсульфоксид (3,25 мл, 45,71 ммоль, 2,5 экв.) добавляли по каплям (7 минут) к раствору оксалилхлорида (1,86 мл, 21,94 ммоль, 1,2 экв.) в сухом дихлорметане (120 мл) при -78°C (баня, содержащая смесь сухой лед/ацетон) в атмосфере аргона. Через 15 минут медленно добавляли раствор **17** (15,34 г, 18,28 ммоль) в сухом дихлорметане (80 мл) (20 минут) все еще при температуре -78°C. Через 15 мин добавляли по каплям триэтиламин (12,7 мл, высушенный через молекулярные сита 4Å, 91,40 ммоль, 5 экв.) (6 минут) и баню сухой лед/ацетон убирали. Реакционную смесь оставляли до достижения комнатной температуры (2 часов) и экстрагировали

холодной хлористоводородной кислотой (0,1 М, 500 мл), насыщенным водным бикарбонатом натрия (400 мл) и солевым раствором (400 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток дихлорметана удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (Biotage 340 г, samplet 34 г). Чистые фракции собирали и объединяли и в результате удаления избытка элюента с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении получали продукт **18** (12,8 г, 84%) и извлекали исходное вещество (1,57 г, 10,2% извлечение).

Дополнительный крупномасштабный синтез

К раствору оксалилхлорида (0,77 л, 9,2 ммоль) в дихлорметане (49,5 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли по каплям диметилсульфоксид (1,41 мл, 20,0 ммоль) при поддержании температуры < -65 °C, и указанную смесь оставляли перемешиваться при от -65 до -78 °C в течение 10-15 минут. Раствор **17** (6,5 г, 7,8 ммоль) в дихлорметане (35,3 мл) добавляли при поддержании температуры реакционной смеси при от -65 до -78°C, и указанную смесь оставляли перемешиваться при от -65 до -78 °C в течение 15-20 минут. Добавляли по каплям триэтиламин (5,4 мл) при поддержании температуры реакционной смеси при от -68 до -78°C. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали до реакционную смесь до завершения реакции, которое определлось с помощью ВЭЖХ. Органические вещества промывали 1н HCl (35,3 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (35,3 мл) и солевым раствором (35,3 мл). Объединенные органические вещества сушили над сульфатом магния (2,15 г; 17,9 ммоль), фильтровали, и фильтрационный остаток промывали дихлорметаном (35,3 мл). Затем фильтрат концентрировали досуха при температуре бани, не превышающей 23°C. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage (Si, 40 + m, 2 объема колонки в каждой фракции, 10 фракций 2% метанола в дихлорметане и 5 фракций 5% метанола в дихлорметане). Положительные фракции объединяли и концентрировали досуха при температуре бани, не превышающей 22 °C, с получением **18** липкого твердого вещества (5,0 г, 77%, 90% AUC).

ЖХ/МС, 3,43 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 836,01 ($[M]^{+\cdot}$, 100). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (с, 1H), 7,52 – 7,40 (м, 2H), 7,21 – 7,08 (м, *J* = 11,5 Гц, 2H), 6,67 (с, 1H), 6,60 – 6,47 (м, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,97 – 5,83 (м, 1H), 5,79 – 5,66 (м, 1H), 5,38 – 4,90 (м, 6H), 4,68 – 4,52 (м, *J* = 18,4, 5,5 Гц, 4H), 4,04 – 3,94 (м, *J* = 6,5 Гц, 1H), 3,87 – 3,76 (м, 5H), 3,00 – 2,88 (м, 1H), 2,66 – 2,49 (м, 2H), 2,21 – 2,08 (м, 2H), 1,76 (с, 3H), 1,45 (д, *J* =

7,0 Гц, 3H), 1,09 – 0,98 (м, *J* = 8,9 Гц, 18H), 0,96 (д, *J* = 6,7 Гц, 3H), 0,93 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H).

*(d) (11S,11aS)-4-(2-(1-((1-(Аллилокси)-4-метил-1,2-диоксипентан-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)гидразинил)бензил-11-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-7-метокси-2-метил-5-оксо-8-((триизопропилсилил)окси)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**19**)*

Трет-бутилдиметилсилилтрифлат (0,38 мл, 1,62 ммоль, 3 экв.) добавляли к раствору соединения **18** (450 мг, 0,54 ммоль) и 2,6-лутидина (0,25 мл, 2,16 ммоль, 4 экв.) в сухом дихлорметане (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Через 10 мин холодную баню убирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали водой, насыщенным водным бикарбонатом натрия и солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток растворителя удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; 50/50 об./об. гексан/этилацетат). Чистые фракции собирали и объединяли и избыток элюента удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **19** (334 мг, 65%).

Крупномасштабный синтез

Трет-бутилдиметилсилилтрифлат (10,5 мл, 45,91 ммоль, 3 экв.) добавляли к раствору соединения **18** (12,8 г, 15,30 ммоль) и 2,6-лутидина (7,12 мл, 61,21 ммоль, 4 экв.) в сухом дихлорметане (140 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Через 10 минут, холодную баню убирали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь промывали лимонной кислотой (0,1 M, 200 мл), насыщенным водным бикарбонатом натрия (200 мл) и солевым раствором (200 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток растворителя удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **19** в неочищенном виде.

Дополнительный синтез

К раствору **18** (5,0 г, 6,0 ммоль) в дихлорметане (55,6 мл) в атмосфере азота при 0-5°C добавляли 2,6-лутидина (2,8 мл, 23,9 ммоль) с последующим добавлением по каплям *трет*-бутилдиметилсилилтрифторметасульфоната (4,94 мл, 21,5 ммоль) при поддержании температуры 0-5°C, и указанную смесь оставляли перемешиваться при 0-5°C в течение 15-30 минут. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до

комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов до завершения реакции, которое определялось с помощью ВЭЖХ. Органические вещества промывали водой (55,6 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (55,6 мл), и солевым раствором (55,6 мл). Объединенные органические вещества сушили над сульфатом магния (0,89 г; 7,4 ммоль), фильтровали и фильтрационный остаток промывали дихлорметаном (55,6 мл). Затем фильтрат концентрировали досуха при температуре бани, не превышающей 22°C. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage (Si, 40 + m, 2 объема колонки в каждой фракции, 15 фракций 50% EtOAc в гептане. Положительные фракции объединяли и концентрировали досуха при температуре бани, не превышающей 22°C, с получением **19** липкого твердого вещества (3,1 г, 54%, 93% AUC).

ЖХ/МС, 4,18 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 950,50 ($[M]^{+\cdot}$, 100). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,44 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,08 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 6,72 – 6,61 (м, *J* = 8,9 Гц, 2H), 6,16 (с, 1H), 5,97 – 5,79 (м, *J* = 24,4, 7,5 Гц, 2H), 5,41 – 5,08 (м, 5H), 4,86 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 4,69 – 4,60 (м, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,03 (т, *J* = 6,7 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,74 (тд, *J* = 9,6, 3,6 Гц, 1H), 2,43 – 2,09 (м, *J* = 34,8, 19,4, 11,7 Гц, 3H), 1,76 (с, 3H), 1,43 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,30 – 1,21 (м, 3H), 0,97 (д, *J* = 6,7 Гц, 3H), 0,92 (т, *J* = 8,4 Гц, 3H), 0,84 (с, 9H), 0,23 (с, 3H), 0,12 (с, 3H).

*(e) (11S,11aS)-4-(2-(1-((1-(Аллилокси)-4-метил-1,2-диоксипентан-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)гидразинил)бензил-11-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-гидрокси-7-метокси-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**20**)*

Ацетат лития (50 мг, 0,49 ммоль) добавляли к раствору соединения **19** (470 мг, 0,49 ммоль) во влажном диметилформамиде (4 мл, 50:1 ДМФА/вода). Через 4 часа реакция завершалась и реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали лимонной кислотой (pH ~ 3), водой и солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток этилацетата удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; градиент, от 50/50 до 25/75 об./об. гексан/этилацетат). Чистые фракции собирали и объединяли и избыток элюента удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **20** (400 мг, количественный).

Крупномасштабный синтез

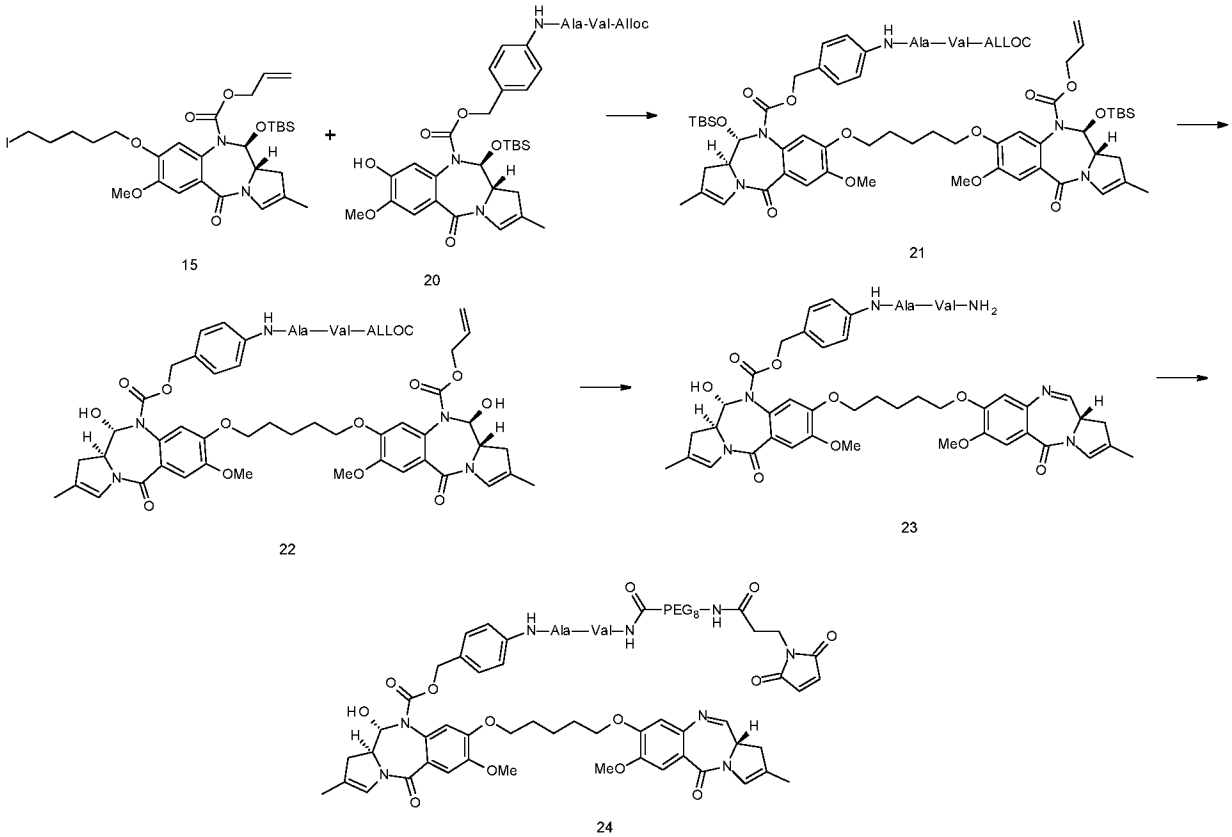
Ацетат лития (1,56 г, 15,31 ммоль) добавляли к раствору соединения **19** (15,31 ммоль) во влажном диметилформамиде (120 мл, 50:1 ДМФА/вода). Через 5 часов реакция завершалась и реакционную смесь концентрировали до содержания примерно 20 мл ДМФА. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали лимонной кислотой (0,1М, 200 мл), солевым раствором (200 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток этилацетата удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (Biotage 750 г, 80 г силикагеля для загрузки). Чистые фракции собирали и объединяли и избыток элюента удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **20** (7,7 г, 63% за 2 стадии).

Дополнительный синтез

К раствору **19** (3,1 г, 3,3 ммоль) в ДМФА (26,4 мл) и воды (0,53 мл) в атмосфере азота при 20-25°C добавляли ацетат лития (0,33 г, 5,0 ммоль), и указанную смесь оставляли перемешиваться до завершения реакции, которое определяли с помощью ВЭЖХ (10 часов). Добавляли этилацетат (33,0 мл) и водную лимонную кислоту (33,0 мл pH 3), и слои разделяли. Органические вещества промывали водой (33,0 мл) и солевым раствором (33,0 мл). Объединенные органические вещества сушили над сульфатом магния (1,69 г; 14,0 ммоль), фильтровали и фильтрационный остаток промывали этилацетатом (33,0 мл). Затем фильтрат концентрировали досуха при температуре бани, не превышающей 22°C. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage (Si, 45 г, 3-4 объема колонки в каждой фракции, продукт с минимальным количеством дихлорметана, 3 фракции 50% этилацетата в гептане с последующим 75% этилацетатом в гептане до отсутствия видимого элюирования продукта из колонки. Положительные фракции объединяли и концентрировали досуха при температуре бани, не превышающей 22°C, с получением **20** липкого твердого вещества (1,9 г, 73%, 94% AUC).

ЖХ/МС, 3,32 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 794,18 ($[M+H]^{+\cdot}$, 100). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,44 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,08 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 6,72 – 6,61 (м, *J* = 8,9 Гц, 2H), 6,16 (с, 1H), 5,97 – 5,79 (м, *J* = 24,4, 7,5 Гц, 2H), 5,41 – 5,08 (м, 5H), 4,86 (д, *J* = 12,5 Гц, 1H), 4,69 – 4,60 (м, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,03 (т, *J* = 6,7 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,74 (тд, *J* = 9,6, 3,6 Гц, 1H), 2,43 – 2,09 (м, *J* = 34,8, 19,4, 11,7 Гц, 3H), 1,76 (с, 3H), 1,43 (д, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,30 – 1,21 (м, 3H), 0,97 (д, *J* = 6,7 Гц, 3H), 0,92 (т, *J* = 8,4 Гц, 3H), 0,84 (с, 9H), 0,23 (с, 3H), 0,12 (с, 3H).

(iv) (11*S*,11a*S*)-4-((2*S*,5*S*)-37-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-5-изопропил-2-метил-4,7,35-триоксо-10,13,16,19,22,25,28,31-октаоксо-3,6,34-триазагептатриаконтанамидо)бензил-11-гидрокси-7-метокси-8-((5-(((*S*)-7-метокси-2-метил-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пентил)окси)-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**24**)



*(a) (11S)-аллил-8-((5-(((11S)-10-(((4-(2-(1-((1-(аллилокси)-4-метил-1,2-диоксипентан-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)гидразинил)бензил)окси)карбонил)-11-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-7-метокси-2-метил-5-оксо-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пентил)окси)-11-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-7-метокси-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**21**)*

Карбонат калия (70 мг, 0,504 ммоль, 1 экв.) добавляли к раствору **15** (370 мг, 0,552 ммоль, 1,2 экв.) и фенола **20** (400 мг, 0,504 ммоль) в сухом ацетоне (25 мл). Реакционную смесь перемешивали 8 часов при 70°C. ЖХ/МС показала, что не все исходное вещество было израсходовано, поэтому реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре и перемешивали дополнительно в течение 2 часов на следующий день. Ацетон удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток

подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; 80% этилацетата в гексане до 100% этилацетата). Чистые фракции собирали и объединяли и избыток элюента удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **21** (385 мг, 57%).

Крупномасштабный синтез

Карбонат калия (790 мг, 5,71 ммоль, 1 экв.) добавляли к раствору **15** (5,75 г, 8,57 ммоль, 1,5 экв.) и фенол **20** (4,54 г, 5,71 ммоль) в сухом 2-бутаноне (90 мл). Реакционную смесь перемешивали 40 часов при 75°C. Реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом (90 мл). Растворитель удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (biotage 750 г). Чистые фракции собирали и объединяли и избыток элюента удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **21** (6,1 г, 80%). Исходное вещество **15** также извлекали.

Дополнительный синтез

К раствору **15** (1,8 г, 2,3 ммоль) и **20** (2,27 г, 3,5 ммоль) в ацетоне (144,0 мл) в атмосфере азота при 20-25°C добавляли карбонат калия (0,31 г, 2,3 ммоль), и указанную смесь нагревали до кипения и оставляли перемешиваться до завершения реакции, которое определялось с помощью ВЭЖХ (43 часа). После охлаждения до комнатной температуры указанную смесь фильтровали и фильтрационный остаток промывали ацетоном (36,0 мл). Затем фильтрат концентрировали досуха при температуре бани, не превышающей 22°C. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage (2x, 1-й неочищенный продукт с последующими смешанными фракциями, 45 г Si, 2 объема колонки в каждой фракции, 8 фракций 80% Et0Ac в гептане с последующими 5 фракциями этилацетата. Чистые фракции объединяли и концентрировали досуха при температуре бани, не превышающей 22°C, с получением **21** липкого твердого вещества (3,0 г, 99%, 87% AUC).

ЖХ/МС, 4,07 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 1336,55 ($[M+H]^{+\cdot}$, 50).

(b) (11S)-аллил-8-((5-(((11S)-10-(((4-(2-(1-((1-(аллилокси)-4-метил-1,2-диоксипентан-3-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)гидразинил)бензил)окси)карбонил)-11-гидрокси-7-метокси-2-метил-5-оксо-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-

*а][1,4]диазепин-8-ил)окси)пентил)окси)-11-гидрокси-7-метокси-2-метил-5-оксо-11,11а-дигидро-1Н-бензо[е]пирроло[1,2-а][1,4]диазепин-10(5Н)-карбоксилат (**22**)*

Фторид тетра-н-бутиламмония (1М, 0,34 мл, 0,34 ммоль, 2 экв.) добавляли к раствору **21** (230 мг, 0,172 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (3 мл). Исходное вещество полностью расходовалось через 10 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом магния фильтровали и избыток этилацетата удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток **22** использовали в виде неочищенной смеси в следующей реакции.

Крупномасштабный синтез

Буферный раствор фторид тетра-н-бутиламмония (1М, 18,2 мл, 18,2 ммоль, 4 экв.) и уксусной кислоты (1,04 мл, 18,2 ммоль, 4 экв.) добавляли к раствору **21** (6,07 г, 4,54 ммоль, 1 экв.) в сухом тетрагидрофуране (40 мл). Исходное вещество полностью расходовалось через 24 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (140 мл) и последовательно промывали водой (100 мл), водным гидрокарбонатом натрия (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния (12 г), фильтровали и избыток этилацетата удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (Biotage system, колонка: SNAP 340 г, загрузка: 34 г samplet, скорость потока: 100 мл/мин, Метанол/этилацетат, равновесие 100% Этилацетат (6 CV), градиент от 0% до 8% в 14 CV). Чистые фракции собирали и объединяли и избыток элюента удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением продукта **22** (3,16 г, 63%).

Дополнительный синтез

К раствору **21** (1,50g. 1,12 ммоль) в тетрагидрофуране (11,5 мл) в атмосфере азота при 20-25°С добавляли смесь TBAF (1 М в ТГФ; 4,5 мл) и уксусной кислоты (0,51 мл), и указанную смесь оставляли перемешиваться до завершения реакции, которое определялось с помощью ВЭЖХ (89 h). Замечание: осуществляли две дополнительные загрузки смеси TBAF (1 М в ТГФ; 2,5 мл) и уксусной кислоты (0,25 мл) на 42 и 60 часе. Добавляли этилацетат (34,6 мл). Органические вещества промывали водой (11,5 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (11,5 мл) и солевым раствором (11,5 мл). Объединенные органические вещества сушили над сульфатом магния (1,15 г; 9,6 ммоль), фильтровали и фильтрационный остаток промывали этилацетатом (5,8

мл). Затем фильтрат концентрировали досуха при температуре бани, не превышающей 22°C. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage (Si, 2-3 объема колонки в каждой фракции, продукт с минимальным количеством дихлорметана, и элюировали 1% MeOH в EtOAc до отсутствия наблюдаемого элюирования продукта из колонки. Положительные фракции объединяли и концентрировали досуха при температуре бани, не превышающей 22°C, с получением **22** липкого твердого вещества (1,17 г, 94%, 90% AUC).

ЖХ/МС, 2,87 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 1108,11 ($[M+H]^{+\cdot}$, 100).

*(c) (11S)-4-(2-(1-((1-амино-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)гидразинил)бензил-11-гидрокси-7-метокси-8-((5-((7-метокси-2-метил-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пентил)окси)-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**23**)*

Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (12 мг, 0,01 ммоль, 0,06 экв.) добавляли к раствору неочищенного **22** (0,172 ммоль) и пирролидина (36 мкл, 0,43 ммоль, 2,5 экв.) в сухом дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали 20 минут и разбавляли дихлорметаном и последовательно промывали насыщенным водным хлоридом аммония и солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток дихлорметана удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток **23** использовали в виде неочищенной смеси в следующей реакции.

Крупномасштабный синтез

Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (166 мг, 0,143 ммоль, 0,05 экв.) добавляли к раствору **22** (3,16 г, 2,85 ммоль) и пирролидина (0,59 мл, 7,18 ммоль, 2,5 экв.) в сухом дихлорметане (150 мл). Реакционную смесь продували аргоном три раза и перемешивали 27 минут при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (90 мл) и последовательно промывали насыщенным водным хлоридом аммония (95 мл) и солевым раствором (90 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния (5,4 г), фильтровали и избыток дихлорметана удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток **23** (4,1 г) растворяли в дихлорметане (310 мл) и добавляли смолу Deloxan, поглощающую металлы (16,7 г), и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Указанную смесь фильтровали и избыток дихлорметана удаляли с

помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток **23** использовали в виде неочищенной смеси в следующей реакции.

Дополнительный синтез

К раствору **22** (1,15 г, 1,04 ммоль) и пирролидина (0,21 мл, 2,5 ммоль) в дихлорметане (65,8 мл) в атмосфере азота при 20-25°C добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,072 г; 0,06 ммоль) и указанную смесь оставляли перемешиваться до завершения реакции, которое определялось с помощью ТСХ (< 1 часа). Дихлорметан (32,9 мл) загружали в реактор. Органические вещества промывали насыщенным хлоридом аммония (32,9 мл) и солевым раствором (32,9 мл). Объединенные органические вещества сушили над сульфатом магния (1,31 г; 10,9 ммоль), фильтровали и фильтрационный остаток промывали дихлорметаном (13,2 мл). Затем фильтрат концентрировали досуха при температуре бани, не превышающей 22°C, с получением **23** липкого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ/МС, 2,38 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 922,16 ($[M+H]^{+\cdot}$, 40).

*(d) (11S,11aS)-4-((2S,5S)-37-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-5-изопропил-2-метил-4,7,35-триоксо-10,13,16,19,22,25,28,31-октаоксо-3,6,34-триазагептатриаконтанамидо)бензил-11-гидрокси-7-метокси-8-((5-(((S)-7-метокси-2-метил-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пентил)окси)-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**24**)*

1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI, 33 мг, 0,172 ммоль) добавляли к раствору неочищенного **23** (0,172 ммоль) и Mal-$(PEG)_8$-кислоты (100 мг, 0,172 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов и присутствие исходного вещества более не наблюдали посредством ЖХ/МС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и избыток дихлорметана удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; от 100% хлороформа до 10% метанол в хлороформе). Чистые фракции собирали и объединяли и избыток элюента удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением **24 (B)** (60 мг, 25% за 3 стадии).

Крупномасштабный синтез

1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимид (EDCI, 550 мг, 2,85 ммоль) добавляли к раствору неочищенного **23** (2,85 ммоль) и Mal-$(PEG)_8$-кислоты (1,69 г, 2,85 ммоль) в сухом дихлорметане (120 мл). Реакционную смесь дегазировали три раза аргоном и перемешивали в течение 3 часов и присутствие исходного вещества все еще наблюдали посредством ЖХ/МС (72 % конверсия). Добавляли дополнительное количество EDCI (150 mg) и Mal-$(PEG)_8$-кислоты (475 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 13 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (80 мл) и последовательно промывали водой (142 мл) и солевым раствором (80 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния (10 г), фильтровали и избыток дихлорметана удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (Biotage system, колонка: SNAP 340 г, загрузка: растворенный в 20 мл дихлорметана и введенный в хроматограф, скорость потока: 100 мл/мин, Метанол/Хлороформ, равновесие 2% (6 CV), градиент от 2% до 20% в 10 CV). Чистые фракции собирали и объединяли и избыток элюента удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением **24** (**B**) (2,75 г, 64% за 2 стадии, 96% чистота). Однако количество одной примеси составляло более 2%, поэтому в результате проведения другой колоночной хроматографии получили **24** (**B**) (1,75 г, 41% за 2 стадии, 98% чистота).

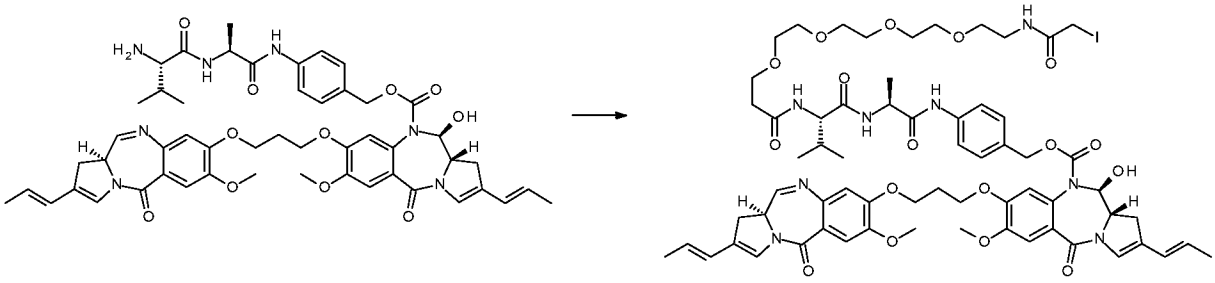
Дополнительный синтез

К суспензии **23** (1,04 ммоль), Mal-(PEG)8 кислоты (0,616 г; 1,04 ммоль; ChemPep; Lot 282808) и дихлорметан (65,9 мл) в атмосфере азота при 20-25°C добавляли EDCI (0,199 г; 1,04 ммоль; Sigma Aldrich) и указанную смесь оставляли перемешиваться до завершения реакции, которое определялось с помощью ВЭЖХ (16 часов). Дихлорметан (26,3 мл) загружали в реактор. Органические вещества промывали водой (51,7 мл) и солевым раствором (26,3 мл). Объединенные органические вещества сушили над сульфатом магния (1,32 г; 10,9 ммоль), фильтровали и фильтрационный остаток промывали дихлорметаном (13,2 мл). Затем фильтрат концентрировали досуха при температуре бани, не превышающей 22°C. Остаток очищали с помощью хроматографии Biotage (Si, 40 + m, 2 объема колонки в каждой фракции, продукт с минимальным количеством дихлорметана (Sigma Aldrich), и элюировали 6-30% Me0H (Sigma Aldrich) в дихлорметане (Sigma Aldrich). Фракции 1-15: 6% Me0H в ДХМ. Фракции 16-19: 7,5% MeOH в ДХМ. Фракции 20-23: 10% MeOH в ДХМ. Картирование фракций использовали для определения фракций для объединения.

Объединенные фракции концентрировали досуха при температуре бани, не превышающей 22°C. Метанол (10,0 m л) использовали для растворения остатка, который пропускали через 0,2 мк фильтр, который промывали дополнительным количеством метанола (10,0 мл). Объединенные фильтраты концентрировали досуха при температуре бани, не превышающей 22°C, с получением **24** (**B**) липкого твердого вещества (0,60 г, 39%, 91% AUC).

ЖХ/МС, способ 2, 2,65 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 1496,78 ($[M+H]^{+\cdot}$, 20). $[\alpha]^{24}_{D}$ = +262° (*c* = 0,056, $CHCl_3$).

Пример 2



25 26

Соединение 25 представляет собой соединение 79 из WO 2011/130598

*(11S)-4-(1-йод-20-изопропил-23-метил-2,18,21-триоксо-6,9,12,15-тетраокса-3,19,22-триазатетракозанамидо)бензил-11-гидрокси-7-метокси-8-(3-((7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-ен-1-ил)-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-5-оксо-2-((E)-проп-1-ен-1-ил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**26**)*

N,N'-диизопропилкарбодиимид (DIC, 4,71 мкл, 0,0304 ммоль) добавляли к раствору **амина 25** (0,0276 ммоль) и Йод-$(PEG)_4$-кислоты (13,1 мг, 0,0304 ммоль) в сухом дихлорметане (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов и присутствие исходного вещества более не наблюдали посредством ЖХ/МС. Реакционную смесь непосредственно загружали на пластинку для тонкослойной хроматографии (ТСХ) и очищали с помощью преп-ТСХ (10% метанол в хлороформе). Чистые полоски соскребали с пластины ТСХ, разбавляли в 10% метаноле в хлороформе, фильтровали и избыток элюента удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением **26 (A)** (20,9 мг, 56%). ЖХ/МС, способ 2, 3,08 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 1361,16 ($[M+H]^+$, 100).

Общие экспериментальные методики для примера 3

Данные ЖХМС получали с использованием серий ЖХ/МС Agilent 1200 с квадрупольной масс-спектрометрией Agilent 6110, с ионизацией электроспреем. Подвижная фаза А - 0,1% уксусной кислоты в воде. Подвижная фаза В - 0,1% в ацетонитриле. Скорость потока 1,00 мл/мин. Градиент от 5% В повышают до 95% В в течение 3 минут, сохраняют на уровне 95% В в течение 1 минуты и затем возвращают до 5% В в течение 6 секунд. Общее время хроматографирования составляет 5 минут. Колонка: Phenomenex Gemini-NX 3 мкм C18, 30 x 2,00 мм. Хроматограммы основаны на УФ обнаружении при 254 нм. Масс-спектры получали с использованием МС в положительном режиме. Значения химического сдвига протонного ЯМР измеряли по шкале дельта при 400 МГц с использованием Bruker AV400, Использовали следующие сокращения: s, синглет; d, дуплет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; br, широкий. Константы взаимодействия представлены в Гц. Если не указано иное, колоночную хроматографию (посредством флеш процедуры) проводили на Merck Kieselgel silica (Art. 9385). Данные по масс-спектроскопии (МС) получали с использованием инструмента Waters Micromass LCT, связанного с модулем разделения Waters 2795 ВЭЖХ. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на алюминиевых пластинах с силикагелем (Merck 60, F_{254}). Все остальные химические реактивы и растворители приобретали в Sigma-Aldrich или Fisher Scientific и их применяли в поставляемом виде без дополнительной очистки.

Оптическое вращение измеряли на поляриметре ADP 220 (Bellingham Stanley Ltd.), концентрации (*c*) представлены в виде г/100 мл. Температуру плавления измеряли при помощи цифрового измерителя температуры плавления (Electrothermal). ИК-спектры записывали на ИК спектрометре Perkin-Elmer Spectrum 1000 FT. Спектры ^{1}H и ^{13}C ЯМР получали при 300 К на ЯМР спектрометре Bruker Advance при 400 и 100 МГц, соответственно. Химические сдвиги представлены относительно TMS (δ = 0,0 ppm), сигналы обозначены как с (синглет), д (дублет), т (триплет), дт (двойной триплет), дд (дублет дублетов), ддд (двойной дублет дублетов) или м (мультиплет), константы спин-спинового взаимодействия даны в герцах (Гц). Данные масс-спектрометрического анализа (МС) получали на оборудования Waters Micromass ZQ, соединенного с ВЭЖХ хроматографом Waters 2695 и детектором Waters 2996 PDA. Использовались следующие параметры системы Waters Micromass ZQ: капилляр (кВ), 3,38; конус (В), 35; экстрактор (В), 3,0; температура источника (°C), 100; температура десольватации (°C), 200; скорость потока подвижной фазы (л/ч), 50; расход десольватированного потока (л/ч), 250, Масс-спектрометрию высокого разрешения (HRMS) проводили в

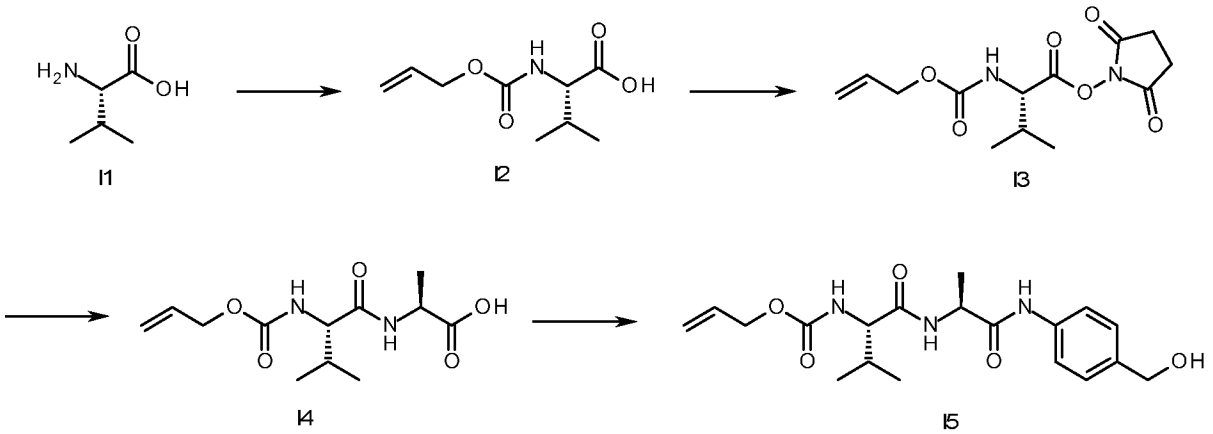
системе Waters Micromass QTOF Global в положительном W-режиме с использованием наконечников из борсиликатного стекла с металлическим покрытием для введения образцов в прибор. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на алюминиевых пластинах с силикагелем (Merck 60, F_{254}), а для флэш-хроматографии использовали силикагель (Merck 60, 230-400 меш ASTM). За исключением HOBt (NovaBiochem) и реагентов на твердой подложке (Argonaut) все остальные химические реактивы и растворители приобретали в Sigma-Aldrich, и их применяли в поставляемом виде без дополнительной очистки. Безводные растворители получали путем перегонки в атмосфере сухого азота в присутствии соответствующего осушителя и хранили над молекулярными ситами 4Å или над натриевой проволокой. Петролейный эфир относится к фракции, кипящей при 40-60°C.

Общие условия ЖХ/МС: ВЭЖХ (Waters Alliance 2695) проводили с применением подвижных фаз: воды (A) (муравьиная кислота 0,1%) и ацетонитрила (B) (муравьиная кислота 0,1%). Градиент: начальный состав - 5% B, через1,0 мин, затем 5% B до 95% B, в течение 3 мин. Состав подвижной фазы сохраняли в течение 0,5 мин на уровне 95% B, а затем возвращали к уровню 5% B за 0,3 мин. Общее время градиентного анализа составляет 5 минут. Скорость потока: 3,0 мл/мин, 400 мкл вводили при помощи тройника с нулевым мертвым объемом в масс-спектрометр. Диапазон длин волн детектирования: 220 – 400 нм. Режим: диодная матрица (535 сканов). Колонка: Phenomenex® Onyx Monolithic C18 50 x 4,60 мм

Пример 3

(i) Основные промежуточные вещества

(a)



*(a-i) (S)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутановая кислота (**I2**)*

Аллилхлорформиат (36,2 мл, 340,59 ммоль, 1,2 экв.) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору L-валина (**I1**)(33,25 г, 283,82 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната калия (59,27 г, 425,74 ммоль, 1,5 экв.) в воде (650 мл) и ТГФ (650 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем растворитель концентрировали при пониженном давлении и оставшийся раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 100 мл). Водную часть подкисляли до pH 2 с помощью конц. HCl и экстрагировали ДХМ (3 x 100 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде бесцветного масла (57,1 г, предположительным 100% выходом). ЖХ/МС (1,966 мин (ES^+)), *m/z*: 202,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,57 (ш. с., 1H), 7,43 (д, 1H, *J* = 8,6 Гц), 5,96 – 5,86 (м, 1H), 5,30 (ддд, 1H, *J* = 17,2, 3,4, 1,7 Гц), 5,18 (ддд, 1H, *J* = 10,4, 2,9, 1,6 Гц), 4,48 (дт, 2H, *J* = 5,3, 1,5 Гц), 3,85 (дд, 1H, *J* = 8,6, 6,0 Гц), 2,03 (октет, 1H, *J* = 6,6 Гц), 0,89 (д, 3H, *J* = 6,4 Гц), 0,87 (д, 3H, *J* = 6,5 Гц).

*(a-ii) (S)-2,5-диоксопирролидин-1-ил-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутаноат (**I3**)*

К перемешиваемому раствору защищенной кислоты **I2** (60,6 г, 301,16 ммоль, 1,0 экв.) и N-гидроксисукцинимида (34,66 г, 301,16 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (800 мл) добавляли дициклогексилкарбодиимид (62,14 г, 301,16 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь фильтровали, твердое вещество промывали ТГФ и объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в ДХМ и оставляли отстаиваться при 0°C в течение 30 минут. Суспензию фильтровали и промывали холодным ДХМ. В результате концентрирования фильтрата при пониженном давлении получали продукт в виде вязкого бесцветного масла (84,7 г, предположительным 100% выходом), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (2,194 мин (ES^+)), *m/z*: 321,0 $[M+Na]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,0 (д, 1H, *J* = 8,3 Гц), 5,97 – 5,87 (м, 1H), 5,30 (ддд, 1H, *J* = 17,2, 3,0, 1,7 Гц), 5,19 (ддд, 1H, *J* = 10,4, 2,7, 1,4 Гц), 4,52 (дт, 2H, *J* = 5,3, 1,4 Гц), 4,32 (дд, 1H, *J* = 8,3, 6,6 Гц), 2,81 (м, 4H), 2,18 (октет, 1H, *J* = 6,7 Гц), 1,00 (д, 6H, *J* = 6,8 Гц),

*(a-iii) (S)-2-((S)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)пропановая кислота (**I4**)*

Раствор сложного эфира сукцинимида **I3**(12,99 г, 43,55 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли к раствору L-аланина (4,07 г, 45,73 ммоль, 1,05 экв.) и $NaHCO_3$ (4,02 г, 47,90

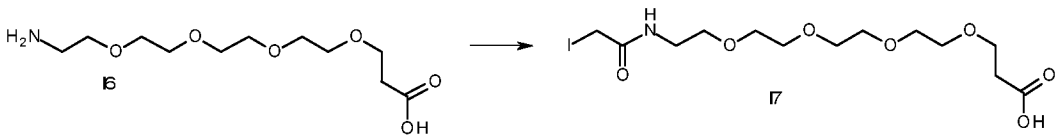
ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (100 мл) и H_2O (100 мл). Указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов, после чего ТГФ удаляли при пониженном давлении. pH доводили до 3-4 лимонной кислотой до выпадения белой смолы в осадок. После экстракции этилацетатом (6 x 150 мл), объединенные органические вещества промывали H_2O (200 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате растирания с диэтиловым эфиром получали продукт в виде белого порошка, который собирали путем фильтрования и промывали диэтиловым эфиром (5,78 г, 49%).

ЖХ/МС (1,925 мин (ES^+)), *m/z*: 273,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,47 (уш. с., 1H), 8,17 (д, 1H, *J* = 6,8 Гц), 7,16 (д, 1H, *J* = 9,0 Гц), 5,95 – 5,85 (м, 1H), 5,29 (dd, 1H, *J* = 17,2, 1,7 Гц), 5,17 (дд, 1H, *J* = 10,4, 1,5 Гц), 4,46 (m, 2H), 4,18 (квинтет, 1H, *J* = 7,2 Гц), 3,87 (дд, 1H, *J* = 9,0, 7,1 Гц), 1,95 (октет, 1H, *J* = 6,8 Гц), 1,26 (д, 3H, *J* = 7,3 Гц), 0,88 (д, 3H, *J* = 6,8 Гц), 0,83 (д, 3H, *J* = 6,8 Гц).

*(a-iv) Аллил-(S)-1-((S)-1-(4-(гидроксиметил)фениламино)-1-оксопропан-2-иламино)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (**I5**)*

EEDQ (5,51 г, 22,29 ммоль, 1,05 экв.) добавляли к раствору *п*-аминобензилового спирта (2,74 г, 22,29 ммоль, 1,05 экв.) и кислоты **I4** (5,78 г, 21,23 ммоль, 1 экв.) в сухом ТГФ (100 мл). и перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное коричневое твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали путем последовательного промывания избытком диэтилового эфира с получением продукта беловатого твердого вещества (7,1 г, 88 %). ЖХ/МС (1,980 мин (ES^+)), *m/z*: 378,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,89 (ш. с., 1H), 8,13 (д, 1H, *J* = 7,0 Гц), 7,52 (д, 2H, *J* = 8,5 Гц), 7,26 (м, 1H), 7,23 (д, 2H, *J* = 8,5 Гц), 5,91 (м, 1H), 5,30 (м, 1H), 5,17 (м, 1H), 4,46 (м, 2H), 5,09 (т, 1H, *J* = 5,6 Гц), 4,48 (м, 2H), 4,42 (м, 3H), 3,89 (дд, 1H, *J* = 8,6, 6,8 Гц), 1,97 (м, 1H), 1,30 (д, 3H, *J* = 7,1 Гц), 0,88 (д, 3H, *J* = 6,8 Гц), 0,83 (д, 3H, *J* = 6,7 Гц).

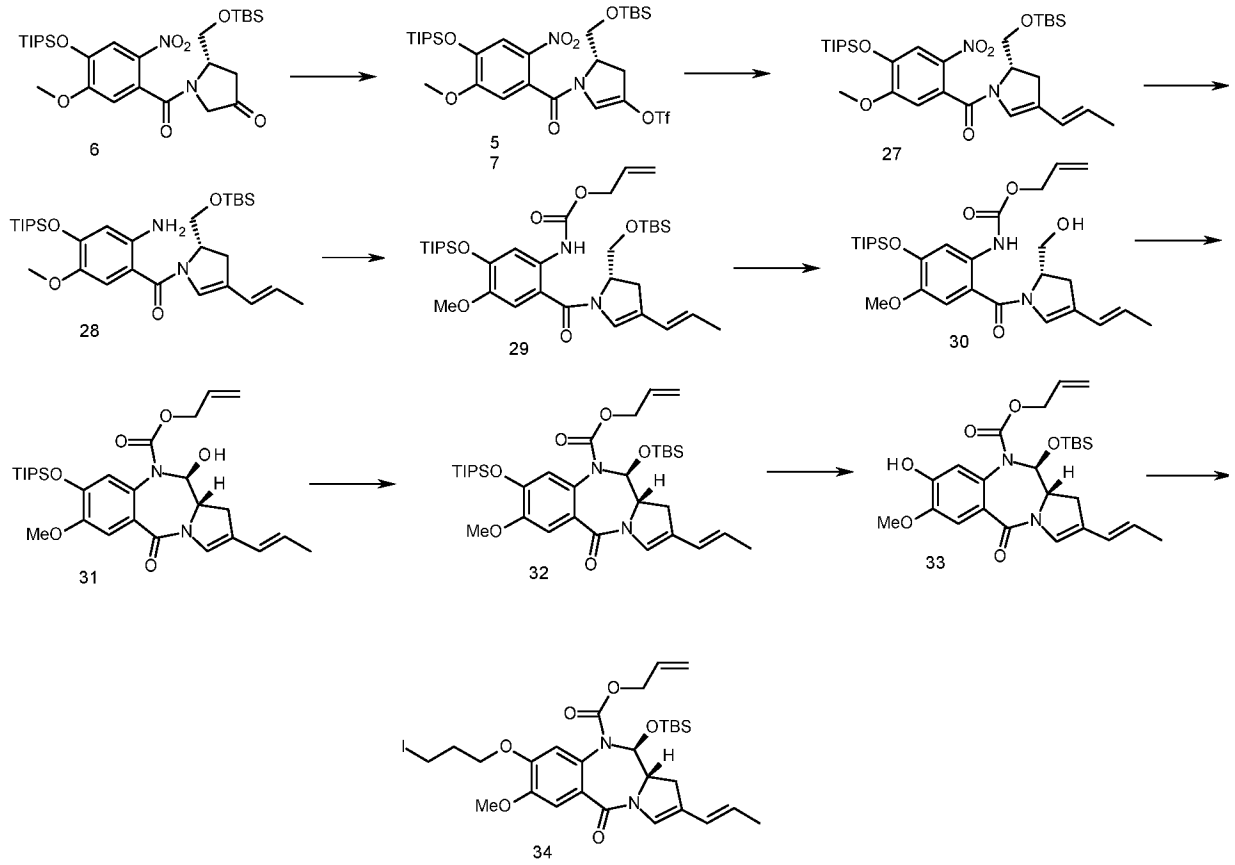
(b)



*1-йод-2-оксо-6,9,12,15-тетраокса-3-азаоктадекан-18-овая кислота (**I7**)*

Раствор йодуксусного ангидрида (0,250 г, 0,706 ммоль, 1,1 экв.) в сухом ДХМ (1 мл) добавляли к амино-PEG$_{(4)}$-кислоте **I6** (0,170 г, 0,642 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл). Указанную смесь перемешивали в темноте при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали 0,1 М HCl, водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 3% MeOH и 0,1% муравьиной кислоты в хлороформе до 10% MeOH и 0,1% муравьиной кислоты в хлороформе) с получением продукта в виде оранжевого масла (0,118 г, 42%). ЖХ/МС (1,623 мин (ES$^+$)), *m/z*: 433..98 [M+H]$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,069 (с, 1H), 7,22 (ш. с., 1H), 3,79 (т, 2H, *J* = 5,8 Гц), 3,74 (с, 2H), 3,72 – 3,58 (м, 14H), 3,50 – 3,46 (м, 2H), 2,62 (т, 2H, *J* = 5,8 Гц).

(ii) (11*S*,11a*S*)-аллил-11-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)-8-(3-йодпропокси)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**34**)



*(a) (S)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-1-(5-метокси-2-нитро-4-(триизопропилсилилокси)бензоил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил трифторметасульфонат (**7**)*

Трифторметансульфоновый ангидрид (28,4 г, 100,0 ммоль, 3,0 экв.) добавляли по каплям за 25 мин к интенсивно перемешиваемому раствору кетона **6** (19,5 г, 30,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (550 мл), содержащего 2,6-лутидина (14,4 г, 130,0 ммоль, 4,0 экв.), при -50°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов, после чего ЖХ/МС показала завершение реакции. Органическую фазу последовательно промывали водой (100 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (150 мл), солевым раствором (50 мл), и органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 90/10 об./об. *н-гек*сан/EtOAc) с получением продукта в виде светло желтого масла (19,5 г, 82 %). ЖХ/МС (4,391 мин (ES^+)), *m/z*: 713,25 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,68 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,02 (т, 1H, *J* = 1,9 Гц), 4,75 (м, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,15 (ддд, 1H, *J* = 16,2, 10,3, 2,3 Гц), 2,96 (ддд, 1H, *J* = 16,2, 4,0, 1,6 Гц), 1,28 – 1,21 (м, 3H), 1,07 (д, 18H, *J* = 7,2 Гц), 0,88 (с, 9H), 0,09 (с, 3H), 0,08 (с, 3H).

*(b) (S,E)-(2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-4-(проп-1-енил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил)(5-метокси-2-нитро-4-(триизопропилсилилокси)фенил)метанон (**27**)*

Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,41 г, 0,35 ммоль, 0,03 экв.) добавляли к смеси трифлата **7** (8,4 г, 11,8 ммоль, 1,0 экв.), *E*-1-пропен-1-илбороновой кислоты (1,42 г, 16,5 ммоль, 1,4 экв.) и фосфата калия (5,0 г, 23,6 ммоль, 2,0 экв.) в сухом диоксане (60 мл) в атмосфере азота. Указанную смесь перемешивали при 25°C в течение 120 мин, после чего ЖХ/МС показала завершение реакции. Добавляли этилацетат (120 мл) и воду (120 мл), органическую фазу удаляли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 95/5 об./об. *н*-гексан/EtOAc до 90/10 об./об. *н*-гексан/EtOAc) с получением продукта в виде желтой пены (4,96 г, 70 %). ЖХ/МС (4,477 мин (ES^+)), *m/z*: 605,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,93 (д, 1H, *J* = 15,4 Гц), 5,67 (с, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,04 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,85 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 1,72 (дд, 3H, *J* = 6,8, 1,0 Гц), 1,30 – 1,22 (м, 3H), 1,07 (д, 18H, *J* = 7,2 Гц), 0,87 (с, 9H), 0,08 (с, 3H), 0,07 (с, 3H).

*(c) (S,E)-(2-амино-5-метокси-4-(триизопропилсилилокси)фенил)(2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-4-(проп-1-енил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил)метанон (**28**)*

Цинковую пыль (22,0 г, 0,33 моль, 37 экв.) добавляли порциями за 20 мин к раствору пропенилового промежуточного соединения **27** (5,5 г, 9,1 ммоль, 1,0 экв.) в 5% об./об. муравьиной кислоте/этаноле (55 мл), с использованием ледяной бани с поддержанием

температуры между 25-30°C. Через 30 мин реакционную смесь фильтровали через тонкую подложку из целита®. Целит® промывали этилацетатом (65 мл) и объединенные органические вещества последовательно промывали водой (35 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (35 мл) и солевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 90/10 об./об. *н-гек*сан/EtOAc) с получением продукта в виде светло желтого масла (3,6 г, 69,0 %). ЖХ/МС (4,439 мин (ES^+)), *m/z*: 575,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,75 (m, 1H), 6,40 (ш. с., 1H), 6,28 (м, 1H), 6,11 (д, 1H, *J* = 15,4 Гц), 5,53 (м, 1H), 4,67 (м, 1H), 4,36 (м, 2H), 3,93 (ш. с., 1H), 3,84 (ш. с., 1H), 3,73 (с, 3H), 2,86 (дд, 1H, *J* = 15,7, 10,4 Гц), 2,73 (дд, 1H, *J* = 15,9, 4,5 Гц), 1,80 (дд, 3H, *J* = 6,8, 1,3 Гц), 1,35 – 1,23 (м, 3H), 1,12 (д, 18H, *J* = 7,3 Гц), 0,89 (с, 9H), 0,08 (с, 3H), 0,07 (с, 3H).

*(d) (S,E)-аллил-2-(2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-4-(проп-1-енил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5-(триизопропилсилилокси)фенилкарбамат (**29**)*

Аллилхлорформиат (0,83 г, 6,88 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору амина **28** (3,6 г, 6,26 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (80 мл), содержащего сухой пиридин (1,09 г, 13,77 ммоль, 2,2 экв.), при -78°C. Сухой лед удаляли и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания в течение дополнительных 15 минут ЖХ/МС показала завершение реакции. Органическую фазу последовательно промывали 0,01N HCl (50 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл), солевым раствором (10 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением светло желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (4,12 г, предполагаемый выход 100%). ЖХ/МС (4,862 мин (ES^+)), *m/z*: 659,2 $[M+H]^+$.

*(e)(S,E)-аллил-2-(2-(гидроксиметил)-4-(проп-1-енил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5-(триизопропилсилилокси)фенилкарбамат (**30**)*

Неочищенное премежуточное соединение **29** (предположительный 100% выход, 4,12 г, 6,25 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в смеси уксусной кислоты (70 мл), метанола (10 мл), ТГФ (10 мл) и воды (20 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Через 6 часов реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и последовательно промывали водой (2 x 500 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (300 мл) и солевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с

помощью флеш-хроматографии (силикагель, 1/99 об./об. метанол/ДХМ до 5/95 об./об. метанол/ДХМ) с получением продукта в виде желтого масла и дополнительно извлекали 1 г непрореагировавшего исходного вещества. Указанное вещество подвергали таким же условиям реакции, как описано выше, но оставляли перемешиваться в течение 16 ч. После обработки и очистки дополнительный продукт выделяли (2,7 г, 79%, 2 стадии) ЖХ/МС (3,742 мин (ES^+)), *m/z*: 545,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,37 (м, 1H), 6,10 (д, 1H, *J* = 15,8 Гц), 5,97 (м, 1H), 5,53 (м, 1H), 5,36 (ддд, 1H, *J* = 17,2, 3,1, 1,5 Гц), 5,25 (ддд, 1H, *J* = 10,4, 2,5, 1,3 Гц), 4,78 (м, 1H), 4,65 (дт, 2H, *J* = 5,7, 1,3 Гц), 3,84 (м, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,04 (дд, 1H, *J* = 16,7, 10,5 Гц), 2,40 (дд, 1H, *J* = 16,0, 4,5 Гц), 1,82 (дд, 3H, *J* = 6,8, 1,0 Гц), 1,36 – 1,26 (м, 3H), 1,14 (д, 18H, *J* = 7,3 Гц).

*(f) (11S,11aS)-аллил-11-гидрокси-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-8-(триизопропилсилилокси)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**31**)*

Сухой диметилсульфоксид (1,16 г, 14,87 ммоль, 3,0 экв.) добавляли по каплям к раствору оксалилхлорида (0,94 г, 7,43 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (25 мл) при -78°C в атмосфере азота. При поддержании температуры при -78°C через 10 мин добавляли по каплям раствор первичного спирта **30** (2,7 г, 4,96 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл). Через дополнительные 15 мин добавляли сухой триэтиламин (2,5 г, 24,78 ммоль, 5,0 экв.) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь последовательно промывали холодной 0,1N HCl (50 мл), насыщенным гидрокарбонатом натрия (50 мл) и солевым раствором (10 мл) и органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (2,68 г, предположительный 100% выход). ЖХ/МС (3,548 мин (ES^+)), *m/z*: 543,2 $[M+H]^+$.

*(g) (11S,11aS)-аллил-11-(трет-бутилдиметилсилилокси)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-8-(триизопропилсилилокси)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**32**)*

Трет-бутилдиметилсилилтрифторметан сульфонат (3,93 г, 14,87 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору карбиноламина **31** (предположительный 100% выход, 2,68 г, 4,96 ммоль, 1,0 экв.) и 2,6-лутидина (2,12 г, 19,83 ммоль, 4,0 экв.) в сухом ДХМ (40 мл) при 0°C в атмосфере азота. Через 10 минут реакционную смесь оставляли

нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 60 минут. Органическую фазу последовательно промывали водой (10 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, хлороформ до 2/98 об./об. Метанол/хлороформ) с получением продукта в виде желтого масла (2,0 г, 63%, 2 стадии). ЖХ/МС (4,748 мин (ES^+)), *m/z*: 657,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,19 (с, 1H), 6,86 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,22 (д, 1H, *J* = 15,4 Гц), 5,81 (д, 1H, *J* = 8,8 Гц), 5,78 (м, 1H), 5,48 (м, 1H), 5,11 (д, 1H, *J* = 5,0 Гц), 5,08 (м, 1H), 4,58 (дд, 1H, *J* = 13,4, 5,4 Гц), 4,35 (дд, 1H, *J* = 13,2, 5,7 Гц), 3,83 (с, 3H), 3,76 (с, 1H), 3,00 (дд, 1H, *J* = 15,6, 11,0 Гц), 2,53 (м, 1H), 1,81 (дд, 3H, *J* = 6,8, 0,9 Гц), 1,30 – 1,18 (м, 3H), 1,08 (д, 9H, *J* = 2,3 Гц), 1,06 (д, 9H, *J* = 2,3 Гц), 0,86 (с, 9H), 0,25 (с, 3H), 0,18 (с, 3H).

*(h) (11S,11aS)-аллил-11-(трет-бутилдиметилсилилокси)-8-гидрокси-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**33**)*

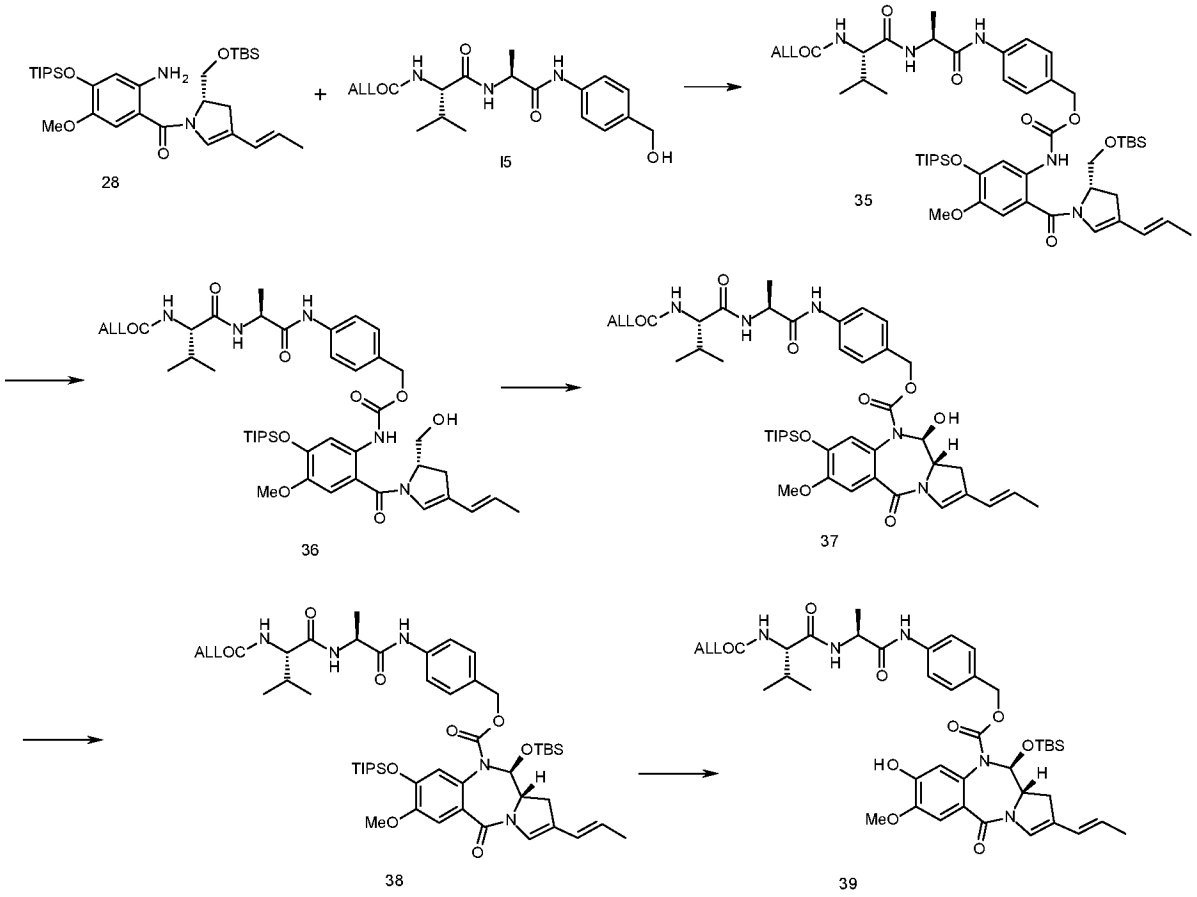
Дигидрат ацетата лития (0,31 г, 3,04 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору диазепина **32** (2,0 г, 3,04 ммоль, 1,0 экв.) во влажном ДМФА (20 мл) при 25°C и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и последовательно промывали 0,1M лимонной кислотой (50 мл, pH 3), водой (50 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 50/50 об./об. *н-гек*сан/EtOAc до 25/75 об./об. *н-гек*сан/EtOAc) с получением продукта в виде светло желтого твердого вещества (0,68g, 45 %). ЖХ/МС (3,352 мин (ES^+)), *m/z*: 501,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,02 (с, 1H), 6,66 (м, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,03 (д, 1H, *J* = 15,5 Гц), 5,80 (с, 1H), 5,63 (д, 1H, *J* = 8,9 Гц), 5,55 (м, 1H), 5,29 (м, 1H), 4,87 (м, 2H), 4,39 (дд, 1H, *J* = 13,5, 4,2 Гц), 4,20 (дд, 1H, *J* = 13,2, 5,7 Гц), 3,73 (с, 3H), 3,59 (м, 1H), 2,81 (дд, 1H, *J* = 16,1, 10,5 Гц), 2,35 (д, 1H, *J* = 15,7 Гц), 1,61 (д, 3H, *J* = 6,4 Гц), 0,67 (с, 9H), 0,05 (с, 3H), 0,00 (с, 3H).

*(i) (11S,11aS)-аллил-11-(трет-бутилдиметилсилилокси)-8-(3-йодпропокси)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**34**)*

Дийодпропан (0,295 г, 1,00 ммоль, 5,0 экв.) и карбонат калия (0,028 г, 0,20 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору фенола **33** (0,100 г, 0,020 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ацетоне (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 6 часов, после чего ЖХ/МС

показала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 75/25 об./об. *н-гек*сан/EtOAc до 50/50 об./об. *н-гек*сан/EtOAc) с получением продукта в виде бесцветного масла (0,074 г, 56%). ЖХ/МС (3,853 мин (ES$^+$)), *m/z*: 669,0 [M+H]$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,24 (д, 1H, *J* = 15,3 Гц), 5,87 (д, 1H, *J* = 8,9 Гц), 5,78 (м, 1H), 5,53 (м, 1H), 5,12 (м, 2H), 4,65 (м, 2H), 4,41 (м, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,81 (м, 1H), 3,40 (т, 2H, *J* = 6,7 Гц), 3,05 (дд, 1H, *J* = 16,3, 10,1 Гц), 2,57 (м, 1H), 2,34 (м, 2H), 1,84 (д, 3H, *J* = 6,6 Гц), 0,92 (с, 9H), 0,28 (с, 3H), 0,26 (с, 3H).

(iii) (11*S*,11a*S*)-4-((*S*)-2-((*S*)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензил-11-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)-8-гидрокси-7-метокси-5-оксо-2-((*E*)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**39**)



(a) Аллил-((S)-1-(((S)-1-((4-((((2-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-((E)-проп-1-ен-1-ил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5-

*((триизопропилсилил)окси)фенил)карбамоил)окси)метил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (**35**)*

Триэтиламин (0,256 мл, 1,84 ммоль, 2,2 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору амина **28** (0,480 г, 0,835 ммоль, 1,0 экв.) и трифосгена (0,089 г, 0,301 ммоль, 0,36 экв.) в сухом ТГФ (15 мл) при 5°C (ледяная баня). Ход изоцианатной реакции контролировали путем периодического отбора аликвот из реакционной смеси, и гашения метанолом и проведения ЖХМС анализа. После завершения изоцианатной реакции раствор Alloc-Val-Ala-PABOH **I5** (0,473 г, 1,25 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламина (0,174 мл, 1,25 ммоль, 1,5 экв.) в сухом ТГФ (10 мл) быстро добавляли путем введения в свежеполученный изоцианат. Реакцию оставляли перемешиваться при 40°C в течение 4 часов с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. Указанную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 20/80 об./об. *н-гек*сан/EtOAc до 50/50 об./об. *н-гек*сан/EtOAc, затем 1/99 об./об. ДХМ/MeOH до 5/95 об./об. ДХМ/MeOH) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (0,579 г, 71%). ЖХ/МС (4,468 мин (ES^+)), *m/z*: 978,55 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63 (ш. с., 1H), 8,42 (с, 1H), 7,78 (ш. с., 1H), 7,53 (д, 2H, *J* = 8,1 Гц), 7,31 (д, 2H, *J* = 8,6 Гц), 6,76 (с, 1H), 6,59 (д, 1H, *J* = 7,6 Гц), 6,36 (ш. с., 1H), 6,04 (д, 1H, *J* = 15,9 Гц), 5,90 (м, 1H), 5,55 (м, 1H), 5,33 – 5,21 (м, 3H), 5,10 (с, 2H), 4,66 (м, 2H), 4,57 (дд, 2H, *J* = 5,6, 1,0 Гц), 3,98 (дд, 1H, *J* = 7,3, 6,8 Гц), 3,90 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,82 (дд, 1H, *J* = 15,4, 9,6 Гц), 2,72 (дд, 1H, *J* = 15,9, 3,5 Гц), 2,17 (м, 1H), 1,78 (дд, 3H, *J* = 6,5, 0,8 Гц), 1,46 (д, 3H, *J* = 7,1 Гц), 1,29 (м, 3H), 1,11 (д, 18H, *J* = 7,1 Гц), 0,97 (д, 3H, *J* = 6,8 Гц), 0,92 (д, 3H, *J* = 6,8 Гц), 0,83 (с, 9H), 0,04 (с, 3H), 0,01 (с, 3H).

*(b) Аллил-((S)-1-(((S)-1-((4-((((2-((S)-2-(гидроксиметил)-4-((E)-проп-1-ен-1-ил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5-((триизопропилсилил)окси)фенил)карбамоил)окси)метил)фенил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (**36**)*

Силиловый эфир **35** (1,49 г, 1,52 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в смеси 7:1:1:2 уксусная кислота/метанол/тетрагидрофуран/вода (14:2:2:4 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Через 2 часа реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), последовательно промывали водой, вод. бикарбонатом натрия, затем солевым раствором. Затем органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 100/0 затем 99/1 до 92/8 об./об. ДХМ/ MeOH) с получением продукта в виде оранжевого твердого вещества (1,2 г, 92%). ЖХ/МС

(3,649 мин (ES^+)), *m/z*: 865,44 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,44 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,69 (ш. с., 1H), 7,53 (д, 2H, *J* = 8,7 Гц), 7,32 (д, 2H, *J* = 8,3 Гц), 6,78 (с, 1H), 6,56 (м, 2H), 6,32 (ш. с., 1H), 6,05 (д, 1H, *J* = 14,9 Гц), 5,90 (м, 1H), 5,56 (м, 1H), 5,30 (м, 2H), 5,22 (м, 1H), 5,10 (д, 2H, *J* = 3,1 Гц), 4,73 (м, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,57 (д, 2H, *J* = 5,8 Гц), 4,01 (м, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,98 (дд, 1H, *J* = 16,3, 10,2 Гц), 2,38 (дд, 1H, *J* = 16,6, 4,1 Гц), 2,16 (м, 1H), 1,78 (дд, 3H, *J* = 6,8, 0,9 Гц), 1,46 (д, 3H, *J* = 7,1 Гц), 1,29 (м, 3H), 1,11 (д, 18H, *J* = 7,4 Гц), 0,97 (д, 3H, *J* = 6,7 Гц), 0,92 (д, 3H, *J* = 6,8 Гц).

*(c) (11S,11aS)-4-((S)-2-((S)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензил-11-гидрокси-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-8-(триизопропилсилилокси)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат(**37**)*

Сухой диметилсульфоксид (0,180 г, 2,3 ммоль, 3,0 экв.) добавляли по каплям к раствору оксалилхлорида (0,147 г, 1,1ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (10 мл) при -78°C в атмосфере азота. При поддержании температуры при -78°C через 20 минут добавляли по каплям раствор первичного спирта **36** (0,666 г, 0,77 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл). Через дополнительные 15 минут добавляли сухой триэтиламин (0,390 г, 3,85 ммоль, 5,0 экв.) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь последовательно промывали холодной 0,1н HCl (10 мл), насыщенным гидрокарбонатом натрия (10 мл) и солевым раствором (5 мл). Затем органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 50/50 об./об. *н-гек*сан/EtOAc до 25/75 об./об. *н-гек*сан/EtOAc) с получением продукта в виде белого твердого вещества (0,356 г, 54 %). ЖХ/МС (3,487 мин (ES^+)), *m/z*: 862,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (ш. с., 1H), 7,47 (д, 2H, *J* = 7,6 Гц), 7,17 (с, 1H), 7,14 (д, 2H, *J* = 7,5 Гц), 6,86 (ш. с., 1H), 6,65 (ш. с., 1H), 6,42 (д, 1H, *J* = 7,6 Гц), 6,22 (д, 1H, *J* = 14,4 Гц), 5,80 (м, 1H), 5,40 (м, 1H), 5,53 (м, 1H), 5,32 (м, 1H), 5,21 (д, 2H, *J* = 9,6 Гц), 5,06 (д, 1H, *J* = 12,3 Гц), 4,90 (м, 1H), 4,58 (м, 3H), 3,98 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,50 (м, 1H), 3,05 (дд, 1H, *J* = 16,0, 10,3 Гц), 2,76 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,80 (дд, 3H, *J* = 6,7, 0,8 Гц), 1,44 (д, 3H, *J* = 7,1 Гц), 1,16 (м, 3H), 1,01 (д, 18H, *J* = 6,6 Гц), 0,96 (д, 3H, *J* = 6,8 Гц), 0,92 (д, 3H, *J* = 6,8 Гц).

(d) (11S,11aS)-4-((S)-2-((S)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензил-11-(трет-

бутилдиметилсилилокси)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-8-(триизопропилсилилокси)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат

(38)

Трет-бутилдиметилсилилтрифторметан сульфонат (0,46 г, 1,74ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору вторичного спирта **37** (0,5 г, 0,58 ммоль, 1,0 экв.) и 2,6-лутидина (0,25 г, 2,32 ммоль, 4,0 экв.) в сухом ДХМ (10 мл) при 0°C в атмосфере азота. Через 10 минут реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 120 минут. Затем органическую фазу последовательно промывали водой (10 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (10 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 50/50 об./об. *н-гек*сан/EtOAc) с получением продукта в виде белого твердого вещества (0,320 г, 57 %). ЖХ/МС (4,415 мин (ES^+)), *m/z*: 976,52 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,31 (ш. с., 1H), 7,48 (д, 2H, *J* = 8,0 Гц), 7,21 (с, 1H), 7,14 (д, 2H, *J* = 8,3 Гц), 6,89 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,38 (д, 1H, *J* = 7,3 Гц), 6,25 (д, 1H, *J* = 14,6 Гц), 5,93 (м, 1H), 5,85 (д, 1H, *J* = 8,8 Гц), 5,50 (м, 1H), 5,34 (м, 1H), 5,24 (м, 2H), 5,15 (д, 1H, *J* = 12,5 Гц), 4,86 (д, 1H, *J* = 12,2 Гц), 4,62 (м, 3H), 4,01 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,78 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,84 (дд, 3H, *J* = 6,6, 0,7 Гц), 1,48 (д, 3H, *J* = 6,8 Гц), 1,20 (м, 3H), 1,05 (д, 9H, *J* = 2,9 Гц), 1,03 (д, 9H, *J* = 2,9 Гц), 0,99 (д, 3H, *J* = 6,8 Гц), 0,95 (д, 3H, *J* = 6,8 Гц), 0,88 (с, 9H), 0,27 (с, 3H), 0,14 (с, 3H).

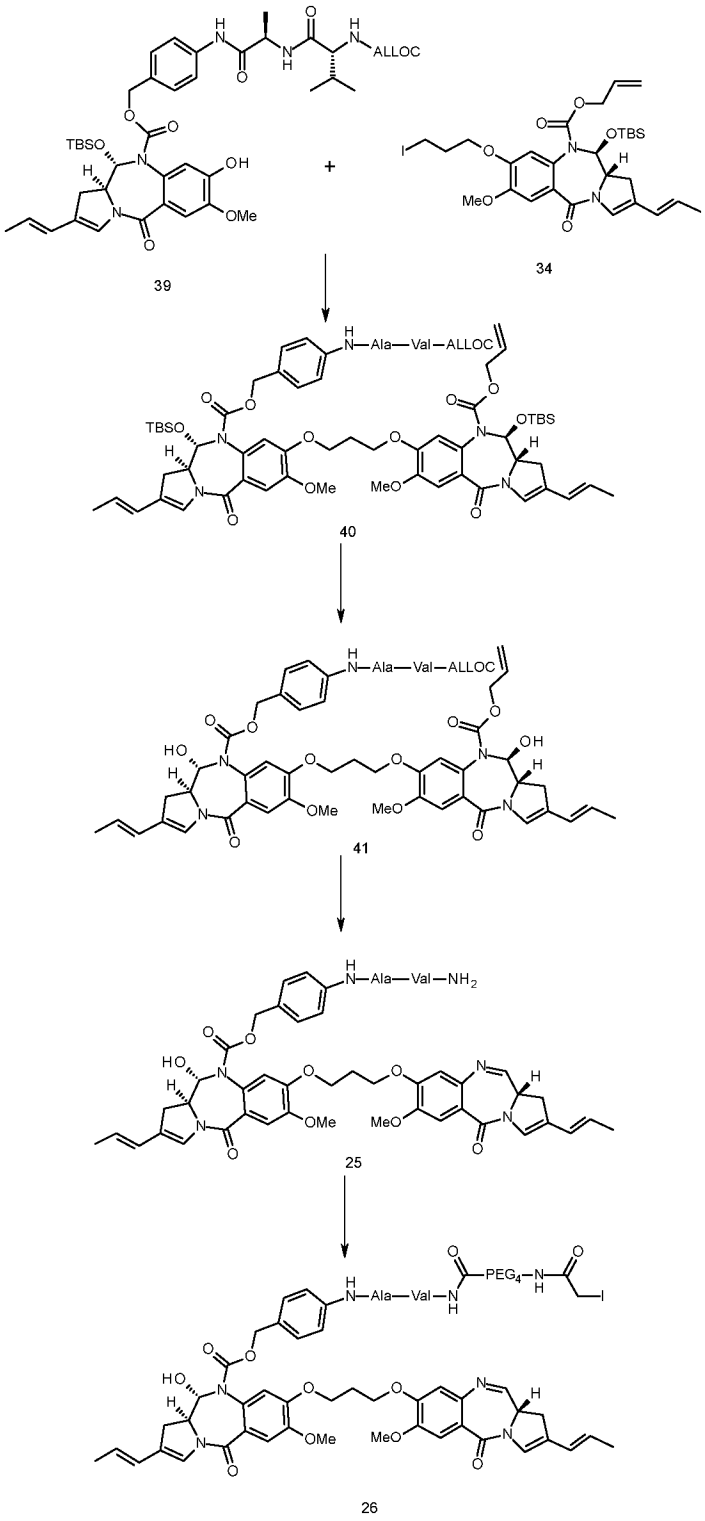
(e) (11S,11aS)-4-((S)-2-((S)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензил-11-(трет-бутилдиметилсилилокси)-8-гидрокси-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат

(39)

Дигидрат ацетата лития (0,010 г, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору силилового эфира **38** (0,100 г, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) во влажном ДМФА (2 мл) при 25°C в течение 3 часов. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и последовательно промывали 0,1 М лимонной кислотой (20 мл, pH 3), воду (20 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 5/95 об./об. метанол/ДХМ) с получением продукта в виде светло желтого масла (0,070 г, 83 %). ЖХ/МС (3,362 мин (ES^+)), *m/z*: 820,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$) δ 8,39 (с, 1H), 7,48 (д, 2H, *J* = 8,2 Гц), 7,25 (с, 1H), 7,12 (д, 2H, *J* = 8,1 Гц), 6,88 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,47 (д, 1H, *J* = 7,6 Гц), 6,24 (д, 1H, *J* = 15,2 Гц), 6,03 (с, 1H), 5,92 (м, 1H), 5,84 (д, 1H, *J* = 8,9 Гц), 5,50 (м, 1H), 5,34 (м, 1H), 5,26 (м, 2H), 5,18 (д, 1H, *J* = 12,3 Гц), 4,80 (д, 1H, *J* = 12,4 Гц), 4,66 – 4,60 (м, 3H), 4,02 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,81 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,84 (дд, 3H, *J* = 6,8, 0,8 Гц), 1,48 (д, 3H, *J* = 7,1 Гц), 1,00 (д, 3H, *J* = 6,8 Гц), 0,95 (д, 3H, *J* = 6,8 Гц), 0,87 (с, 9H), 0,26 (с, 3H), 0,12 (с, 3H).

(iv) (11*S*,11a*S*)-4-((20*S*,23*S*)-1-йод-20-изопропил-23-метил-2,18,21-триоксо-6,9,12,15-тетраокса-3,19,22-триазатетракозанамидо)бензил-11-гидрокси-7-метокси-8-(3-((*S*)-7-метокси-5-оксо-2-((*E*)-проп-1-енил)-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-илокси)пропокси)-5-оксо-2-((*E*)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**26, A**)



*(a) (11S,11aS)-аллил-8-(3-((11S,11aS)-10-((4-((R)-2-((R)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензилокси)карбонил)-11-(трет-бутилдиметилсилилокси)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-илокси)пропокси)-11-(трет-бутилдиметилсилилокси)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**40**)*

Карбонат калия (0,030 г, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору фенола **39** (0,175 г, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) и йодного линкера **34** (0,214 г, 0,32 ммоль, 1,5 экв.) в ацетоне (10 мл). Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 75°C в герметичной колбе в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 2/98 об./об. метанол/ДХМ до 5/95 об./об. метанол/ДХМ) с получением продукта в виде светло желтого твердого вещества (0,100 г, 35%). ЖХ/МС (4,293 мин (ES^+)), *m/z*: 1359,13 $[M]^+$.

*(b) (11S,11aS)-аллил-8-(3-((11S,11aS)-10-((4-((R)-2-((R)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензилокси)карбонил)-11-гидрокси-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-илокси)пропокси)-11-гидрокси-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**41**)*

Фторид тетра-н-бутиламмония (1M, 0,22 мл, 0,22 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору силилового эфира **40** (0,150 г, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, после чего ЖХ/МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и последовательно промывали водой (5 мл) и солевым раствором (5 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. В результате очистки с помощью флеш-хроматографии (силикагель, 6/94 об./об. метанол/ДХМ до 10/90 об./об. метанол/ДХМ) получали продукт в виде светло желтого твердого вещества (0,090 г, 73%). ЖХ/МС (2,947 мин (ES^+)), *m/z*: 1154,0 $[M+Na]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (ш. с., 1H), 7,39 (д, 2H, *J* = 7,6 Гц), 7,18 (д, 2H, *J* = 10,6 Гц), 7,10 (м, 3H), 6,86 (д, 2H, *J* = 10,0 Гц), 6,74 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,22 (дд, 2H, *J* = 15,3, 6,6 Гц), 5,85 (м, 2H), 5,74 (м, 3H), 5,52 (м, 2H), 5,22 (м, 1H), 5,00 (м, 2H), 4,57 (м, 6H), 4,41 (м, 2H), 4,09 (м, 4H), 3,85 (м, 11H), 3,06 (м, 2H), 2,76 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 2,08 (м, 1H), 1,79 (д, 6H, *J* = 6,4 Гц), 1,40 (д, 3H, *J* = 6,1 Гц), 0,90 (м, 6H).*(c) (11S,11aS)-4-((R)-2-((R)-2-амино-3-*

*метилбутанамидо)пропанамидо)бензил-11-гидрокси-7-метокси-8-(3-((S)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-илокси)пропокси)-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**25**)*

Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,005 г, 0,005 ммоль, 0,06 экв.) добавляли к раствору бис-карбиноламина **41** (0,090 г, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) и пирролидина (16 мкл, 0,20 ммоль, 2,5 экв.) в сухом ДХМ (5 мл). Через 20 минут реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл) и последовательно промывали насыщенным хлоридом аммония (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде светло желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,075 г, предположительный 100% выход). ЖХ/МС (2,060 мин (ES^+)), *m/z*: 947,2 $[M+H]^+$.

*(d) (11S,11aS)-4-((20S,23S)-1-йод-20-изопропил-23-метил-2,18,21-триоксо-6,9,12,15-тетраокса-3,19,22-триазатетракозанамидо)бензил-11-гидрокси-7-метокси-8-(3-((S)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-илокси)пропокси)-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**26, A**)*

EDCI (0,015 г, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору амина **25** (предположительный выход 100%, 0,075 г, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) и иодоацетамид-PEG_4-кислоты **I7** (0,034 г, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) в сухом дихлорметане (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в темноте. Через 50 минут добавляли дополнительное количество иодоацетамид-PEG_4-кислоты **I7** (0,007 г, 0,016 ммоль, 0,2 экв.) совместно с дополнительным количеством EDCI (0,003 г, 0,016 ммоль, 0,2 экв.). После в общей сложности 2,5 часов реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (15 мл) и последовательно промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель, Хлороформ 100% до 90:10 об./об. Хлороформ:Метанол). Чистые фракции объединяли с получением продукта (0,0254 г, 23%, 2 стадии). Неочищенное фракции собирали и очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, 90:10 об./об. Хлороформ:Метанол) с получением второй партии продукта (0,0036 г, 3%, 2 стадии). ЖХ/МС (2,689 мин (ES^+)), *m/z*: 681,0 $1/2[M+2H]^+$.

Общие экспериментальные методики для примера 4

Протекание реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием силикагеля Merck Kieselgel 60 F254, с флуоресцентным индикатором на алюминиевых пластинах. Визуализацию ТСХ осуществляли с помощью УФ света или паров йода, если не указано иное. Флеш-хроматографию проводили с использованием силикагеля Merck Kieselgel 60 F254. Растворители для экстракции и хроматографии покупали и использовали без дополнительной очистки у Fisher Scientific, U.K. Все химические реактивы приобретали у Aldrich, Lancaster или BDH.

Значения химического сдвига протонного ЯМР измеряли по шкале дельта при 400 МГц с использованием Bruker AV400, Использовали следующие сокращения: с, синглет; д, дуплет; т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет; ш, широкий. Константы взаимодействия представлены в Гц. Если не указано иное, колоночную хроматографию (посредством флеш процедуры) проводили на Merck Kieselgel silica (Art. 9385). Данные по масс-спектроскопии (МС) получали с использованием инструмента Waters Micromass LCT, связанного с модулем разделения Waters 2795 ВЭЖХ. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на алюминиевых пластинах с силикагелем (Merck 60, F_{254}). Все остальные химические реактивы и растворители применяли в поставляемом виде без дополнительной очистки.

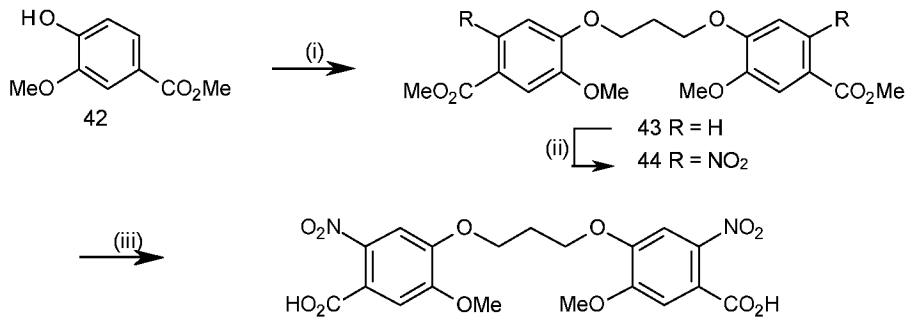
Данные ЖХМС получали с использованием серий ЖХ/МС Shimadzu Nexera с квадрупольной масс-спектрометрией Shimadzu ЖХМС-2020, с ионизацией электроспреем. Подвижная фаза А - 0,1% в муравьиной кислоты в воде. Подвижная фаза В - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Скорость потока 0,80 мл/мин. Градиент от 5% В повышают до 100% В в течение 2,00 мин, сохраняют на уровне 100% В в течение 0,50 мин затем возвращают до 5% В в течение 0,05 мин (сохраняют в течение 0,45 мин). Общее время хроматографирования составляет 3 минут. Колонка: Waters Aquity UPLC BEH Shield RP18 1,7 мкм, 2,1 x 50 мм; (Система 1).

Или градиент от 5% В повышают до 100% В в течение 10,00 мин, сохраняют на уровне 100% В в течение 2,00 мин и затем возвращают до 5% В в течение 0,10 минут (сохраняют в течение 2,90 мин). Общее время хроматографирования составляет 15 минут. Колонка: Gemini-NX 3 мкм C18, 30 x 2,00 мм; (Система 2).

Хроматограммы на основе УФ-обнаружения при 254nm. Масс-спектры получали с использованием МС в положительном режиме.

Пример 4

(а) 1',3'-Бис(4-карбокси-2-метокси-5-нитрофенокси)пропан (**45**)



*(i) 1',3'-Bis[2-метокси-4-(метоксикарбонил)фенокси]пропан (**43**)*

Диизопропил азодикарбоксилат (71,3 мл, 73,2 г, 362 ммоль) добавляли по каплям в течение периода времени в 60 минут к перемешиваемому с помощью верхнеприводной мешалки раствору метил ванилата **42** (60,0 г, 329 ммоль) и Ph_3P (129,4 г, 494 ммоль) в безводном ТГФ (800 мл) при 0-5 °C (лед/ацетон) в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0-5 °C дополнительно в течение 1 часа, после чего добавляли по каплям раствор 1,3-пропанедиола (11,4 мл, 12,0 г, 158 ммоль) в ТГФ (12 мл) в течение периода времени в 20 минут. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 дней. Полученный белый осадок **43** собирали с помощью вакуумной фильтрации, промывали ТГФ и сушили в вакуумном осушителе до постоянной массы. Выход = 54,7 г (84% в пересчете на 1,3-пропанедиол). Удовлетворительная чистота посредством ЖХ/МС (3,20 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 427 ($[M + Na]^{+\cdot}$, 10); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,64 (дд, 2H, *J* = 1,8, 8,3 Гц), 7,54 (д, 2H, *J* = 1,8 Гц), 6,93 (д, 2H, *J* = 8,5 Гц), 4,30 (т, 4H, *J* = 6,1 Гц), 3,90 (с, 6H), 3,89 (с, 6H), 2,40 (р, 2H, *J* = 6,0 Гц).

*(ii) 1',3'-Bis[2-метокси-4-(метоксикарбонил)-5-нитрофенокси]пропан (**44**)*

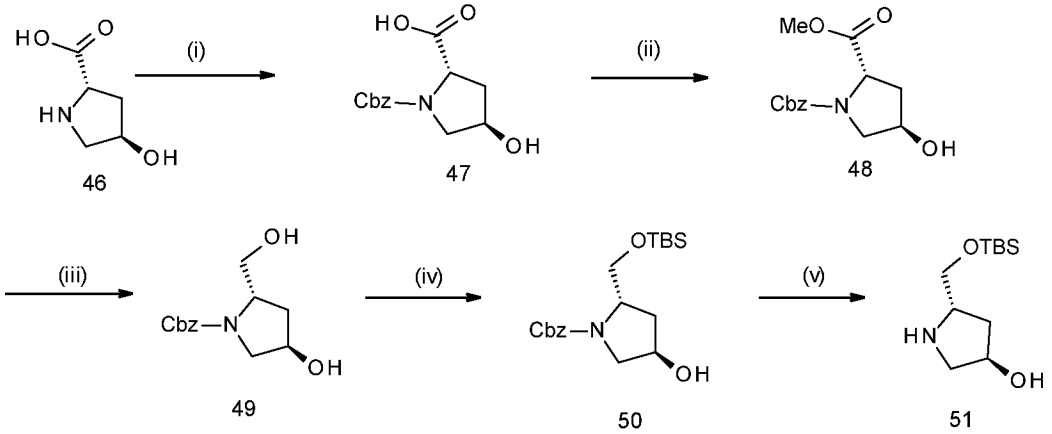
Твердый $Cu(NO_3)_2{,}3H_2O$ (81,5 г, 337,5 ммоль) медленно добавляли к перемешиваемой с помощью верхнеприводной мешалки суспензии бис-сложного эфира **43** (54,7 г, 135 ммоль) в уксусном ангидриде (650 мл) при 0-5 °C (лед/ацетон). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 часа при 0-5 °C и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. На данной стадии наблюдали умеренную экзотерму (*ca.* 40-50 °C), сопровождающуюся запустением указанной смеси и выделением NO_2. Добавляли дополнительное количество уксусного ангидрида (300

мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в лед (~ 1,5 л), перемешивали и оставляли до возвращения комнатной температуры. Полученный желтый осадок собирали с помощью вакуумной фильтрации и сушили в осушителе с получением требуемого *бис*-нитро соединения **44** в виде желтого твердого вещества. Выход = 66,7 г (100%). Удовлетворительная чистота посредством ЖХ/МС (3,25 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 517 ([*M* + Na]$^{+\cdot}$, 40); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,49 (с, 2H), 7,06 (с, 2H), 4,32 (т, 4H, *J* = 6,0 Гц), 3,95 (с, 6H), 3,90 (с, 6H), 2,45–2,40 (м, 2H).

*(iii) 1',3'-Бис(4-карбокси-2-метокси-5-нитрофенокси)пропан (**45**)*

Суспензию метилового сложного эфира **44** (66,7 г, 135 ммоль) в ТГФ (700 мл) обрабатывали = 1N NaOH (700 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться интенсивно при комнатной температуре. Через 4 дня перемешивания суспензия становилась темным раствором, который подвергали ротационному выпариванию при пониженном давлении с удалением ТГФ. Полученный водный остаток подкисляли до pH 1 с помощью концентрированной HCl и бесцветный осадок **45** собирали и тщательно сушили в вакуумном сушильном шкафу(50°C). Выход = 54,5 г (87%). Удовлетворительная чистота посредством ЖХ/МС (2,65 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 489 ([*M* + Na]$^{+\cdot}$, 30)); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,62 (с, 2H), 7,30 (с, 2H), 4,29 (т, 4H, *J* = 6,0 Гц), 3,85 (с, 6H), 2,30–2,26 (м, 2H).

(b) (*2S,4R*)-2-трет-Бутилдиметилсилилоксиметил-4-гидроксипирролидин (**51**)



*(i) (2S,4R)-н-(Бензилоксикарбонил)-2-карбокси-4-гидроксипирролидин (**47**)*

Раствор бензилхлорформиата (12,5 мл, 14,9 г, 87,5 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли к раствору *транс*-4-гидрокси-L-пролина **46** (10 г, 76,3 ммоль) и $NaHCO_3$ (16

г, 190 ммоль) в H_2O (165 мл) в течение периода времени в 15 минут. После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 часов две фазы оставляли разделяться. Водную фазу промывали диэтиловым эфиром (4 x 50 мл), охлаждали на ледяной бане, и затем подкисляли до pH 2 с помощью конц. HCl. Водный слой экстрагировали этилацетатом (5 x 50 мл) и объединенный органические экстракты сушили ($MgSO_4$) и избыточный растворитель выпаривали *в вакууме* с получением бесцветного вязкого масла **47** (20,30 г, 100%). $[\alpha]^{27}_D$ = -565° (*c* = 0,1, MeOH);

*(ii) (2S,4R)-н-(Бензилоксикарбонил)-2-метоксикарбонил-4-гидроксипирролидин (**48**)*

Каталитическое количество концентрированной H_2SO_4 (1,1 мл) добавляли к раствору (*2S,4R*)-н-(Бензилоксикарбонил)-2-карбокси-4-гидроксипирролидина **47** (80 г, 302 ммоль) в безводном MeOH (462 мл) при 10 °C. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, оставляли охлаждаться до комнатной температуры, и затем обрабатывали Et_3N (66 мл) и перемешивали в течение 1 часа. После удаления избытка MeOH с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении остаток растворяли в EtOAc (460 мл), промывали насыщенным солевым раствором и сушили ($MgSO_4$). В результате фильтрования и удаления избытка растворителя *в вакууме* получали сложный эфир **48** в виде вязкого масла. Выход 84,4 г (100%). $[\alpha]^{20}_D$ = -59,4° (*c* = 0,014, $CHCl_3$);

*(iii) (2S,4R)-н-(Бензилоксикарбонил)-2-гидроксиметил-4-гидроксипирролидин (**49**)*

Твердый $LiBH_4$ (9,89 г, 454 ммоль) добавляли порциями к раствору сложного эфира **48** (84,4 г,302 ммоль) в безводном ТГФ (600 мл) при 0 °C. После перемешивания образца в течение 30 мин при 0°C реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали дополнительно в течение 2 часов при комнатной температуре. В течение этого времени образовывалась густая суспензия, несмотря на добавление дополнительного количества ТГФ (150 мл); ТСХ (EtOAc) в этот момент показала полное исчезновение исходного вещества. Суспензию охлаждали до 0°C, разбавляли водой (389 мл), и обрабатывали по каплям водной HCl (2 M, 400 мл) провоцируя активное выделение пузырьков. Избыток ТГФ удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении, и водный остаток экстрагировали EtOAc (4 x 250 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (300 мл) и сушили над $MgSO_4$. В результате фильтрования и удаления растворителя получали продукт **49** в виде бесцветного масла. Выход 73,2 г (96%). $[\alpha]^{26}_D$ = -42,5° (*c* = 1, $CHCl_3$); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,45 – 7,29 (м, 5H), 5,26

– 5,01 (м, 2H), 4,72 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,50 – 4,30 (м, 1H), 4,27 – 4,03 (м, 1H), 3,84 – 3,68 (м, 1H), 3,60 (д, *J* = 9,2 Гц, 2H), 3,47 (дд, *J* = 12,1, 3,8 Гц, 1H), 2,56 (с, 1H), 2,14 – 1,93 (м, 1H), 1,80 – 1,62 (м, 1H).

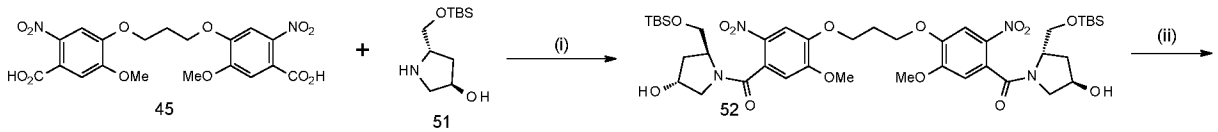
*(iv) (2S,4R)-н-(Бензилоксикарбонил)-2-трет-бутилдиметилсилилоксиметил-4-гидроксипирролидин (**50**)*

трет-Бутилдиметилсилилхлорид (35,9 г, 238 ммоль) добавляли к раствору диола **49** (77,8 г, 310 ммоль), Et_3N (43,7 мл, 31,7 г, 313 ммоль) и DBU (9,17 мл, 9,34 г, 61,3 ммоль) в свежеперегнанном безводном CH_2Cl_2 (650 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере N_2. Реакционную смесь промывали насыщенным водным NH_4Cl (300 мл), солевым раствором (300 мл) и затем сушили (MgSO4). В результате фильтрования и удаления растворителя получали неочищенный продукт, который подвергали колоночной флеш-хроматографии (80/20 об./об. гексан/этилацетат с удалением *бис* защищенное вещество, с последующей обработкой 50/50 об./об. гексан/этилацетат с элюированием требуемого продукта, и затем чистым EtOAc с извлечением исходного вещества) с выделением силилового эфира **50**. Выход: 67,9 г (78% в пересчете на *трет*-бутилдиметилсилилхлорид). $[\alpha]^{25}_D$ = -47,5° (*c* = 1, $CHCl_3$);

*(v) (2S,4R)-2-трет-Бутилдиметилсилилоксиметил-4-гидроксипирролидин (**51**)*

Раствор силилового эфира **50** (100 г, 273 ммоль) в изопропаноле (4 x 200 мл) над 10% Pd/C (5% масс./масс., 5 г) гидрировали под давлением (45 фунтов на квадратный дюйм) в устройстве Парра в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали через целит для удаления Pd/C, и фильтровальную подложку промывали изопропанолом. Избыток растворителя удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в этилацетате и растворитель удаляли при пониженном давлении. Указанный этилацетатный цикл повторяли еще один раз с последующим высушиванием в высоком вакууме. Указанный продукт, **51**, кристаллизировали в виде белого твердого вещества 57 г (90%). $[\alpha]^{22}_D$ = +35,6° (*c* = 0,042, $CHCl_3$).

(c) (11*S*,11a*S*)-4-((20*S*,23*S*)-1-йод-20-изопропил-23-метил-2,18,21-триоксо-6,9,12,15-тетраокса-3,19,22-триазатетракозанамидо)бензил-11-гидрокси-7-метокси-8-(3-(((*S*)-7-метокси-5-оксо-2-((*E*)-проп-1-ен-1-ил)-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-5-оксо-2-((*E*)-проп-1-ен-1-ил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат, **26**


45
51
(i)
52
(ii)
53
(iii)
54
(vi)
55
(v)
56
(vi)
57
(vii)
58
(viii)
59
(ix)
41
(x)
25
(xi)
26

*(i) (S,R)-(4,4'-(пропан-1,3-диилбис(окси))бис(5-метокси-2-нитро-4,1-фенилен))бис(((2S,4R)-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон) (**52**)*

Безводный ДМФА (приблиз. 0,5 мл, ~0,13 экв.) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии 4,4'-(пропан-1,3-диилбис(окси))бис(5-метокси-2-нитробензойной кислоты) (**45**) (23,2 г, 49,9 ммоль) и оксалилхлорида (12,7 мл, 150 ммоль, 3,0 экв.) в безводном ДХМ (310 мл) до активного выделения пузырьков. Добавление того же количества безводного ДМФА повторяли через 2 часа и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи· Реакционную смесь выпаривали досуха и растирали с диэтиловым эфиром. Полученную желтый осадок отфильтровывали от раствора, промывали диэтиловым эфиром (100 мл) и немедленно добавляли к раствору (3R,5S)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил) пирролидин-3-ола **51** и безводного триэтиламина (26,5 г, 115 ммоль, 2,3 экв.) в безводном ДХМ (200 мл) при -40°C. Полученную густую суспензию разбавляли безводным ДХМ (140 мл) и оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры (в течение 90 минут) после чего, ЖХМС анализ показал завершение реакции. Добавляли ДХМ (300 мл) и указанную смесь переносили в делительную воронку. Органический слой последовательно промывали 0,1M HCl (2 x 240 мл), насыщенным $NaHCO_3$ (240 мл) и солевым раствором 120 мл). После высушивания над $MgSO_4$ и фильтрования, выпаривания растворителя оставался продукт, **52**, в виде пены цвета горчицы (42,6 г, 96%). δ_H ($CDCl_3$): 7,64 (2H, с),6,73 (2H, с), 4,47-4,52 (2H, м), 4,39 (2H, ш. с.), 4,31-4,34 (2H,т, J=5,6), 4,12 (2H, м), 3,93-3,95 (2H, т, J=3,8), 3,92 (6H, с), 3,73-3,75 (2H, м), 3,27-3,31 (2H, м), 2,96-3,00 (2H, м), 2,55-2,56 (2H, м), 2,39-2,43 (4H, м), 2,27-2,33 (2H, м), 2,04-2,10 (2H, м), 0,89 (18H, с), 0,09 (6H, с), 0,07 (6H, с). ЖХ/МС, Система 1: 96% чистота при 1,96 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 893,35 ($[M+H]^+$, 100).

*(ii) (S,R)-(4,4'-(пропан-1,3-диилбис(окси))бис(5-метокси-2-нитро-4,1-фенилен))бис((S)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-1-(4,5-диметокси-2-нитробензоил)пирролидин-3-он) (**53**)*

Трихлоризоциануровую кислоу (8,1 г, 0,035 моль, 2,2 экв.) добавляли в одной порции к раствору диола **52** (14,2 г, 0,016 моль, 1,0 экв.) и TEMPO (0,5 г, 0,035 ммоль, 0,2 экв.) в безводном ДХМ (100 мл) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут после чего, ЖХМС анализ реакционной смеси показал завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и указанную холодную смесь выливали в насыщенный бикарбонат натрия (200 мл).

Указанную смесь перемешивали интенсивно в течение примерно 30 минут, затем переносили в делительную воронку. Органический слой удаляли и промывали 0,2М тиосульфатом натрия (200 мл), солевым раствором (25 мл) и сушили ($MgSO_4$). В результате выпаривания растворителя получали неочищенный продукт **53** в виде светло желтого твердого вещества (14,1 г, 100 %). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. δ_H ($CDCl_3$): 7,76 (0,6h, с), 7,74 (2Н, с), 7,74 (0,6Н, с), 6,82 (0,6Н, с), 6,74 (0,6Н, с), 6,73 (2Н, с), 4,95-4,98 (2Н, ш. д., J=8,9), 4,36 (1Н, д, J=18,4) 4,27-4,35 (10Н, м), 3,96 (1,8Н, с), 3,94 (6Н, с), 3,94 (1,8Н, с), 3,62-3,66 (1Н, д, J=18,9), 3,70-3,73 (3Н, дд, J=10,3, 1,9), 3,62-3,66 (3Н, д, J=17), 3,42-3,46 (3,6Н, д, J=17), 2,75-2,82 (4Н, дд, J=17,8, 9,8), 2,52-2,57 (3Н, д, J=17,8), 2,43-2,47 (4,6Н, м), 0,86 (18Н, с), 0,85 (8Н, с), 0,10 (6Н, с), 0,07 (6Н, с), 0,02 (2Н, с), 0,00 (2Н, с). ЖХ/МС, Система 1: 100% чистота при 2,05 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 889,20 ($[M+H]^+$, 100).

*(iii) (5S,5'S)-1,1'-(4,4'-(пропан-1,3-диилбис(окси))бис(5-метокси-2-нитробензоил))бис(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3,1-диил) бис(трифторметасульфонат), (**54**)*

Трифторметансульфоновый ангидрид (22,84 г, 0,08 моль, 4,0 экв.) добавляли по каплям к интенсивно перемешиваемому раствору неочищенного бис-кетона **53**[1] (18,0 г, 0,02 моль, 1 экв.) в безводном ДХМ (350 мл), содержащему 2,6-лутидин (13,0 г, 0,12 моль, 6,0 экв.), при -50°С. Реакционную смесь перемешивали при -50°С в течение 1,5 часов, после чего ЖХМС анализ показал завершение реакции. Органическую фазу последовательно промывали 5% лимонной кислотой (300 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (400 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$ и выпаривали с получением коричневого масла, **54** (23,0g, 99%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. δ_H ($CDCl_3$): 7,76 (2Н, с), 6,77 (“Н, с), 6,08 (2Н, м), 4,78 (“Н, м), 4,34-4,37 (4Н, т, J=5,8), 3,92-9,97 (4Н, м), 3,95 (6Н, с), 3,14-3,19 (2Н, ддд, J=16,5, 10,5, 2,5), 2,96-3,02 (2Н, ддд, J=16,2, 4,0, 1,5), .45-2,48 (2Н, квинтет=5,8), 0,91 (18Н, с), 0,11 (6Н, с), 0,11 (6Н, с).

*(iv) (S,E)-(4,4'-(пропан-1,3-диилбис(окси))бис(5-метокси-2-нитро-4,1-фенилен))бис(((S)-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-4-((E)-проп-1-енил)-2,3-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)метанон) **(55)***

Тетракис(трифенилфосфин)палладий (2,3 г, 1,99 ммоль, 0,1 экв.) добавляли к смеси неочищенного бис-трифлата **54** (23,0 г, 19,9ммоль), фосфата калия (16,9 г, 79,6

ммоль, 4,0 экв.) и транс-1-пропен-1-илбороновой кислоты (4,28 г, 49,8 ммоль, 2,5 экв.) в сухом диоксане (200 мл) в атмосфере азота. Указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего, ЖХМС анализ показал образование требуемого продукта совместно с продуктом, образовавшимся по моносочетанию Сузуки. Добавляли дополнительное количество 10% катализатора и реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего ЖХМС анализ показал завершение реакции. Добавляли воду (100 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (150 мл), промывали солевым раствором (50 мл) и сушили над $MgSO_4$. В результате выпаривания растворителя оставалось коричневое масло, которое очищали с помощью флеш-хроматографии (1% об./об. метанол/дихлорметан) с получением продукта **55** в виде оранжевого твердого вещества. (11,4 г, 54,3 % за 3 стадии от диола **52**). δ_H ($CDCl_3$): 7,75 (2H, с), 6,79 (2H, с), 5,94-5,98 (2H, ш. д., J=15,6), 5,73 (2H,ш. с., 5,51-5,99 (2H, дкв, J= 15,6, 6,6), 4,69 (2H, м), 4,33-4,36 (4H, т, J=5,9), 3,76-4,15 (4H, м), 3,94 (6H, с), 2,86-2,92 (2H, м), 2,73-2,76 (2H,ш. д.), J=16,0), 2,43-2,49 (2H, квитет, J=5,9), 1,74-1,76 (6H, дд, J=6,6, 0,7), 0,89 (18H, с), 0,11 (6H, с), 0,10 (6H, с). ЖХ/МС, Система 1: 100% чистота при 2,36 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 1896,85 ($[2M+Na]^+$, 100).

*(v) (S,E)-(4,4'-(пропан-1,3-диилбис(окси))бис(2-амино-5-метокси-4,1-фенилен))бис(((S)-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-4-((E)-проп-1-енил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил)метанон) (**56**)*

Цинковую пыль (39,9 г, 610 ммоль, 36,0 экв.) добавляли в одной порции к раствору бис-нитро соединения **55** (15,9 г, 17,0m моль, 1,0 экв.) в 5% муравьиной кислоте/метаноле (350 мл), поддерживая температуру между 25-30°C с помощью бани с холодной водой. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 20 минут после чего, ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали через тонкую подложку из целита с удалением избыточного цинка, который промывали этилацетатом (750 мл). Органические фракции промывали водой (750 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (750 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$ и выпаривали с получением коричневого масла. Указанный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии (ДХМ:MeOH 96%) с получением бис-анилина **56** в виде светло желтого твердого вещества (9,46 г, 63,9 %). δ_H (ДМСО-d_6): 6,64 (2H, с), 6,46 (2H, ш. с.), 6,43 (2H, с), 6,17-6,21 (2H,ш. д., J=15), 5,39-5,48 (2H, дкв, J=15, 6,5), 5,14 (4H, с), 4,50-4,52 (2H, м), 4,05-4,08 (4H, т, J=6,0), 3,67-3,83 (4H, м), 3,62 (6H, с), 2,77-2,83 (2H, дд, J=15,5, 10), 2,54-2,59 (2H, дд, J=15,5, 3,5), 2,17-2,24 (2H, квинтет, J=6,0), 1,71-1,73 (6H, д, J=6,6), 0,83 (18H, с), 0,01 (6H, с), 0,00 (6H, с). ЖХ/МС, Система

1: 100% чистота при 2,34 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 877,20 ($[M+H]^+$, 100).

*(vi) Аллил-5-(3-(5-амино-4-((S)-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-4-((E)-проп-1-енил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-2-метоксифенокси)пропокси)-2-((S)-2-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-4-((E)-проп-1-енил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метоксифенилкарбамат (**57**)*

Пиридин (1,53 мл, 18,89 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору бис-анилина **56** (16,57 г, 18,89 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ДХМ (240 мл) при -78°C в атмосфере азота. Через 5 минут, добавляли аллилхлорформиат (1,50 мл, 14,17 ммоль, 0,75 экв.) в безводном ДХМ (10 мл) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 30 минут, органический слой последовательно промывали 5% лимонной кислотой (50 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над $MgSO_4$ и выпаривали с получением желтой пены. Указанный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии (система очистки Biotage SP4, Biotage Snap Картридж HP-Sil 100 г, градиентное элюирование Гексан:EtOAc 70% - 0%) с получением 3 фракций:

Фракция один (бис-аллилоксикарбонил защищенный продукт) в виде беловатого твердого вещества (3,6 г)

Фракция два (требуемый продукт, **57**) в виде желтого твердого вещества (7,1 г, 52,2 %)

Фракция три (непрореагировавшее исходное вещество) в виде оранжевого твердого вещества (5,5 г)

δ_H (ДМСО-d_6): 9,09 (1H, ш. с.), 7,23 (1H, ш. с.), 6,82 (1H, ш. с.), 6,47 (1H, ш. с.), 6,43 (1H, с), 6,10-6,28 (3H, м), 5,86-5,93 (1H, м), 5,40-5,48 (3H, м), 5,27-5,31 (1H, дд, J=17,2, 1,2), 5,15-5,19 (3H, м), 4,52 (4H, м), 4,12-4,15 (2H, т, J=6,0), 4,06-4,09 (2H, т, J=6,0), 3,66-3,87 (4H, м), 3,74 (3H, с), 3,62 (3H, с), 2,76-2,83 (2H, м), 2,54-2,58 (2H, ш. д., J=16,0), 2,19-2,25 (2H, квинтет, J=6,0), 1,71-1,73 (6H, д, J=6,2), 0,85 (9H, с), 0,83 (9H, с), 0,05 (3H, с), 0,03 (3H, с), 0,01 (3H, с), 0,00 (3H, с). ЖХ/МС, Система 1: 100% чистота при 2,41 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 961,40 ($[M+H]^+$, 100).

Бис-аллилоксикарбонил защищенное соединение и непрореагировавшее исходное вещество повторно использовали с применением следующей процедуры:

Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,350 г, 0,30 ммоль, 0,06 экв.) добавляли к раствору бис-аллилоксикарбонил защищенного анилина (5,27 г, 5,04 ммоль, 1 экв.) и пирролидина (1,04 мл, 12,6 ммоль, 2,5 экв.) в безводном ДХМ (50 мл) в атмосфере

азота и указанную смесь перемешивали в течение 1 часа, после чего ЖХМС анализ показал завершение реакции. Указанную смесь разбавляли ДХМ и переносили в делительную воронку. Указанный продукт промывали насыщенным NH_4Cl (100 мл), насыщенным $NaHCO_3$ (100 мл) и солевым раствором (60 мл). После высушивания над $MgSO_4$, в результате выпаривания растворителя получали указанный продукт в виде оранжевого твердого вещества (4,5 г). Продукт с отдельной реакции (1 г) объединяли и указанную неочищенную смесь абсорбировали на силикагеле, затем очищали с помощью флеш-хроматографии (система очистки Biotage SP4, Biotage Snap Картридж HP-Sil 100g, градиентное элюирование Гексан:EtOAc 70%-0%) с получением бис-анилина **56** в виде оранжевого твердого вещества (3,1 г), который затем объединяли извлеченным непрореагировавшим **56** в постановке защиты с помощью моно-аллилоксикарбонила (с использованием 0,7 экв. аллилхлорформиата).

*(vii) Аллил-4-((S)-2-((S)-2-(((аллилокси)карбонил)амино)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензил-((S,E)-(пропан-1,3-диилбис(окси))бис(2-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-((E)-проп-1-ен-1-ил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5,1-фенилен))дикарбамат (**58**)*

Триэтиламин (2,26 мл, 16,2 ммоль, 2,2 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору анилина **57** (7,1 г, 7,38 ммоль, 1,0 экв.) и трифосгена (0,79 г, 2,65 ммоль, 0,36 экв.) в безводном ТГФ (70 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. ЖХМС анализ аликвоты, гашеной метанолом, показал образование изоцианата. Раствор Alloc-Val-Ala-PAB-OH (4,18 г, 11,08 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламина (1,54 мл, 11,08 ммоль, 1,5 экв.) в сухом ТГФ (150 мл) добавляли в одной порции с использованием капельной воронки и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 40°C. В результате выпаривания реакционной смеси оставалось коричневое масло, которое очищали с помощью флеш-хроматографии (ДХМ:MeOH 97,5%), с получением продукта, **58**, в виде светло желтого твердого вещества (6,7 г, 67,0 %). Дополнительные 1,2 г (12 %) выделяли из смешанной фракции. δ_H (ДМСО-d_6): 9,99 (1H , ш. с.), 9,10 (2H, ш. с.), 8,14-8,16 (1H, д, J=6,0), 7,56-7,58 (2H, д, J=8,5), 7,27-7,29 (2H, д, J=8,4), 7,22-7,24 (2H, д, J=8,8), 6,81 (2H, ш. с.), 6,28 (2H, ш. с.), 6,09-6,14 (2H, ш. д., J=16,0), 5,86-5,94 (2H, м), 5,41-5,50 (2H, м), 5,27-5,32 (2H, ддд, J=17,0, 3,6, 1,6), 5,15-5,19 (2H, ддд, J=10,4, 3,1, 1,5), 4,96-5,04 (2H, м), 4,40-4,52 (7H, м), 4,12-4,15 (4H, м), 3,83-3,91 (3H, м), 3,74 (6H, с),

3,64-3,72 (2H, м), 2,73-2,79 (2H, м), 2,51-2,58 (2H, м), 2,19-2,25 (2H, м), 1,93-2,01 (1H, м), 1,71-1,73 (6H, д, J=6,0), 1,29-1,30 (3H, д, J=7,0), 0,82-0,89 (24H, м), -0,02-0,04 (12H, м). ЖХ/МС, Система 1: 100% чистота при 2,38 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 1387,15 ([M+Na]$^+$, 100).

*(viii) Аллил-4-((S)-2-((S)-2-(((аллилокси)карбонил)амино)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензил-((S,E)-(пропан-1,3-диилбис(окси))бис(2-((S)-2-(гидроксиметил)-4-((E)-проп-1-ен-1-ил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метокси-5,1-фенилен))дикарбамат (**59**)*

(a) Способ 1: Воду (12 мл) добавляли к раствору TBS эфира **58** (1,73 г, 1,27 ммоль) в AcOH (42 мл): MeOH (6 мл): ТГФ (6 мл) и указанную смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь контролировали с помощью ЖХМС, которая показала образование требуемого продукта совместно с небольшими количествами непрореагировавшего исходного вещества и моно-незащищенных продуктов через 1 час. Добавляли 10 мл AcOH:MeOH:ТГФ:H2O (7:1:1:2) и указанную смесь перемешивали еще час. ЖХМС анализа показал приближение завершения реакции, и были обнаружены только небольшие количества моно-незащищенных продуктов. Указанную смесь разбавляли EtOAc, переносили в делительную воронку, промывали водой, затем нас. $NaHCO_3$ до основного pH. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме.

Неочищенный продукт абсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью флеш-хроматографии (градиентное элюирование $CHCl_3$:MeOH 100%-95%) с получением указанного продукт, **59**, в виде твердого вещества кремового цвета (1,02g, 71%).

(b) Способ 2: Фторид тетра-н-бутиламмония (1M, 9,19 мл, 9,19 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору TBS защищенного соединения **58** (6,25 г, 4,59 ммоль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (75 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, после чего ЖХМС показала образование указанного продукт, совместно с небольшими количествами моно-незащищенных соединений. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и последовательно промывали водой (250 мл) и солевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и выпаривали с получением желтого твердого вещества. В результате очистки с помощью флеш-хроматографии (ДХМ:MeOH 94%) получали бис-спирт **59** в виде твердого вещества бледно кремового цвета (3,43 г, 66,0 %). δ_H (ДМСО-d_6): 9,99 (1H, ш. с.), 9,08 (1H, ш. с.), 9,05 (1H, ш. с.), 8,14-8,16 (1H, д, J=6,8), 7,56-7,58 (2H, д, J=8,5),

7,28-7,30 (2H, д, J=8,5), 7,23-7,25 (2H, д, J=8,7), 7,19-7,24 (1H, м), 6,88 (2H, ш. с.), 6,22 (2H, ш. с.), 6,08-6,12 (2H, д, J=16,3), 5,86-5,94 (2H, м), 5,41-5,48 (2H, м), 5,26-5,32 (2H, м), 5,16-5,48 (2H, м), 5,00 (2H, ш. с.), 4,84-4,88 (2H, м), 4,40-4,52 (7H, м), 4,11-4,15 (4H, м), 3,87-3,90 (1H, дд, J=8,9, 7,2), 3,75 (6H, с), 3,63-3,69 (2H, м), 3,48-3,54 (2H, м), 2,71-2,79 (2H, м), 2,55-2,61 (2H, mм), 2,20-2,25 (2H, м), 1,93-2,01 (1H, м), 1,71-1,73 (6H, д, J=6,0), 1,29-1,31 (3H, д, J=7,1), 0,87-0,89 (3H, д, J=6,8), 0,82-0,84 (3H, д, J=6,7). ЖХ/МС, Система 1: 100% чистота при 1,74 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 1136,25 ($[M+H]^+$, 100).

(ix) (11S,11aS)-аллил-8-(3-((11S,11aS)-10-((4-((S)-2-((S)-2-(аллилоксикарбониламино)-3-метилбутанамидо)пропанамидо)бензилокси)карбонил)-11-гидрокси-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-5,10,11,11a-тетрагидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-илокси)пропокси)-11-гидрокси-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-енил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (41)

Раствор оксалилхлорида (357 мг, 2,82 ммоль, 3,2 экв.) в безводном ТГФ[1] (~700μL) добавляли по каплям предварительно смешанному раствору безводного ДМСО (400 мкл, 5,63 ммоль, 6,4 экв.) в ТГФ (12мл) при -78°C в атмосфере азота и смесь перемешивали в течение 10 минут. Раствор диола **59** (1 г, 0,880 ммоль) в ТГФ (20мл) добавляли по каплям за 10 минут и смесь перемешивали в течение дополнительных 20 минут до добавления триэтиламина (1,23 мл, 8,80 ммоль, 10 экв.). Затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и ход реакции контролировали с помощью ЖХМС, которая показала завершение реакции через 85 минут. Смесь разбавляли EtOAc и переносили в делительную воронку. Продукт промывали 1N HCl и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщ. $NaHCO_3$, солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ:MeOH, абсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью флеш-хроматографии (ДХМ:MeOH 98%-97,5%-97%)[3] с получением циклизованного продукта **41** в виде бесцветного твердого вещества (561 мг, 56%). δ_H ($CDCl_3$): 8,67 (1H, ш. с.), 7,42 (1H, ш. с.), 7,40 (1H, ш. с.), 7,19-7,22 (2H, д, J=10,2), 7,10-7,16 (2H, м), 6,87-6,90 (2H, mм), 6,83 (1H, м), 6,76 (1H, ш. с.), 6,54 (1H, ш. с.), 6,25-6,27 (1H, д, J=6,5), 6,21-6,23 (1H, д, J=7,0), 5,84-5,94 (1H, м), 5,71-5,80 (3H, м), 5,44-5,59 (3H, м), 5,27-5,33 (2H, д, J=17,7), 5,19-5,29 (1H, д, J=10,4), 4,99-5,09 (2H, м), 4,68-4,76 (2H, м), 4,52-4,61 (4H, м), 4,39-4,45 (1H, м), 4,10-4,16 (2H, м), 4,00-4,04 (2H, м), 3,95-3,96 (1H, м), 3,86-3,89 (3H, м), 3,86 (3H, с), 3,84 (3H, с), 3,04-3,12 (2H, м), 2,75-2,82 (2H, м), 2,10-2,28 (3H, м), 1,81-1,82 (6H, д, J=7,1), 1,39-1,45 (3H, м), 0,94-0,96 (3H, д, J=6,8), 0,91-0,93 (3H, д, J=7,0). ЖХ/МС, Система 1: 100% чистота при 1,72 мин (ES+) *m/z*

(относительная интенсивность) 1132,25 ([M+H]$^+$, 100). HRMS: $C_{59}H_{69}N_8O_{16}^+$ требуется 1132,4834, обнаружено 1132,2799 (MH$^+$), 1149,3333 (M+NH$_4^+$)

*(x) (11S,11aS)-4-(2-(1-((1-амино-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)гидразинил)бензил-11-гидрокси-7-метокси-8-(3-(((S)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-ен-1-ил)-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-5-оксо-2-((E)-проп-1-ен-1-ил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат (**25**)*

Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (14 мг, 0,01 ммоль, 0,06 экв.) добавляли к раствору **41** (0,208 ммоль) и пирролидина (43 мкл, 0,52 ммоль, 2,5 экв.) в хлороформе (5 мл). Реакционную смесь перемешивали 20 минут и разбавляли хлороформом и последовательно промывали насыщенным водным хлоридом аммония и солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом магния фильтровали и избыток хлороформа удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении. Полученный остаток **25** использовали в виде неочищенной смеси в следующей реакции. δ_H (ДМСО-d$_6$): 10,26 (1H, с), 7,97 (1H, д, J=5,9), 7,59 (2H, д, J=8,4), 7,22 (3H, м), 7,08 (1H, с), 7,04 (1H, с), 7,00 (1H, м), 6,90 (2H, с), 6,77 (2H, м), 6,55 (1H, с), 6,30 (3H, м), 5,75 (2H, с), 5,55 (3H, м), 5,42 (1H, м), 5,23 (1H, д, J=12,4), 4,76 (1H, д, J=12,1), 4,33 (1H, м), 4,22 (2H, м), 4,10 (3H, м), 4,00 (3H, м), 3,80 (5H, м), 3,70 (3H, с), 3,17 (1H, д, J=5,1), 3,03 (3H, м), 2,87 (4H, м), 2,61 (3H, м), 2,26 (4H, м), 1,77 (10H, м), 1,19 (3H, д, J=7,0), 0,89 (3H, м), 0,79 (6H, т, J=6,4).

ЖХМС, Система 2: 1,23 мин.; m/z (ES$^+$): 946,35 (M+H$^+$)

*(xi) (11S,11aS)-4-((20S,23S)-1-йод-20-изопропил-23-метил-2,18,21-триоксо-6,9,12,15-тетраокса-3,19,22-триазатетракозанамидо)бензил-11-гидрокси-7-метокси-8-(3-(((S)-7-метокси-5-оксо-2-((E)-проп-1-ен-1-ил)-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пропокси)-5-оксо-2-((E)-проп-1-ен-1-ил)-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилат, (**26**)*

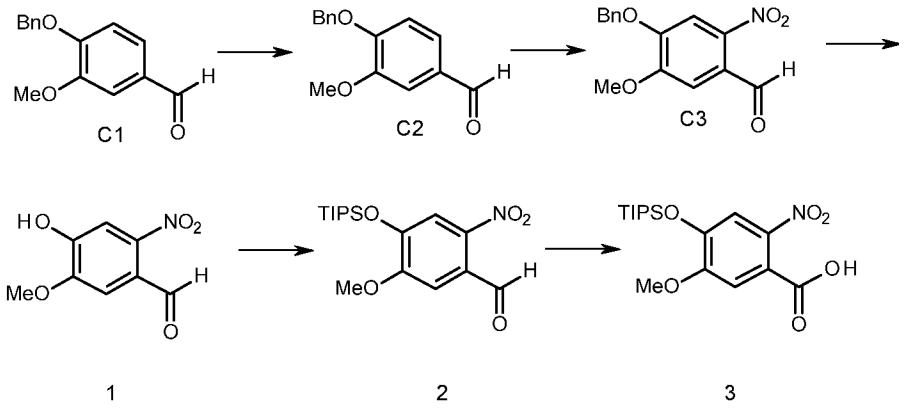
N,N'-диизопропилкарбодиимид (DIC, 32 мкл, 0,208 ммоль) добавляли к раствору неочищенного **25** (0,208 ммоль) и иодоацетамид(PEG)$_4$ кислоты (90 мг, 0,208 ммоль) в хлороформе (8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов и присутствие исходного вещества все еще наблюдали посредством ЖХ/МС. Добавляли дополнительное количество *N,N'*-диизопропилкарбодиимида (0,104 ммоль) и иодоацетамид(PEG)$_4$ кислоты (0,104 ммоль) к реакционной смеси и оставляли взаимодействовать в течение ночи при 4°C. Реакционную смесь загружали

непосредственно на силикагель и подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; от 100% дихлорметана до 5% метанола в дихлорметане). Чистые фракции собирали и объединяли и избыток элюента удаляли с помощью ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением **26** (149 мг, 53% за 2 стадии). δ_H (ДМСО-d_6): 9,92 (1H, с), 8,17 (1H, д, J=6,5), 7,97 (1H, д, J=3,9), 7,86 (1H, д, J=8,6), 7,54 (2H, м), 7,33 (1H, с), 7,17 (2H, м), 7,07 (1H, м), 6,88 (2H, ш. с.), 6,78 (2H, м), 6,30 (2H, м), 5,56 (3H, м), 5,11 (1H, м), 4,86 (1H, м), 4,38 (2H, м), 4,20 (2H, м), 4,10 (2H, м), 4,06 (1H, с), 4,00 (1H, м), 3,80 (4H, м), 3,74 (2H, м), 3,64 (2H, с), 3,59 (2H, т, J=6,4), 3,49 (9H, м), 3,40 (4H, м), 3,25 (2H, м), 3,20 (2H, м), 3,00 (2H, м), 2,63 (2H, м), 2,40 (3H, м), 2,19 (3H, м), 1,95 (1H, м), 1,78 (5H, м), 1,28 (4H, м), 0,84 (6H, дд, J=15,9, 6,7).

ЖХМС, Система 2: 1,54 мин.; m/z (ES^+): 1361,40 ($M+H^+$); Система 3: 6,14 мин; m/z (ES^+): 1361,40 ($M+H^+$).

Пример 5 – Дополнительный синтез 17

(i) 5-метокси-2-нитро-4-((триизопропилсилил)окси)бензойная кислота (**3**)



(a) C2

1. Загружали 500 мл безводного CH_3CN (Чистый для анализа реагент, 5 об.) в колбу объемом 2 л.
2. Загружали 99,0 г **C1** (1,0 экв.) в колбу.
3. Загружали 99,6 г порошка K_2CO_3 (Чистый для анализа реагент,1,1 экв.) в колбу
4. Нагревали до 40~50°C.
5. По каплям медленно 123,2 г бензилбромида (Химически чистый, 95%, 1,1экв.).
6. Нагревали до 50~60°C.
7. Перемешивали в течение 4 часов.
8. Образец для IPC (условие приемлемости завершения: SM ≤2,0% по ВЭЖХ).

9. Охлаждали до 20~25°C.
10. Выливали смесь в лед-воду (1,5 л, 15 об).
11. Перемешивали в течение примерно 1 часа.
12. Фильтровали.
13. Промывали фильтрационный остаток водой (50 мл, 0,5об.).
14. Суспендировали фильтрационный остаток гексаном (200мл, 2об.).
15. Фильтровали и собирали твердое вещество.
16. Сушили продукт с использованием вакуумного сушильного шкафа при 25-30°C в течение 20 часов (внутреннее давление приблизительно 20-50 мм рт.ст.).
17. Информация о продукте (145,0 г, Чистота: 99%; Выход: 92%).

(b) C3

1. Загружали 2,5 л конц. HNO_3(70%, 5 об.) в колбу объемом 5 л.
2. Охлаждали до 2~7°C.
3. Загружали 500 г **C2** (1,0 экв.) порцией при поддержании температуры при 2~7°C.
4. Перемешивали в течение 8 часов при 2~7°C.
5. Отбирали образец для IPC (Условие приемлемости завершения: SM ≤2,0% по ВЭЖХ).
6. Выливали смесь в лед-воду (7,5 л, 15 об).
7. Перемешивали в течение примерно 1 часа.
8. Фильтровали.
9. Промывали фильтрационный остаток водой (500Мл, 1об.).
10. Сушили продукт в вакууме.
11. Перекристаллизовывали (перемешивали при 70~80°C в течение 1 часа, частичное растворение) твердый продукт с помощью EtOAc (1 л, 2 об.).
12. Фильтровали.
18. Сушили продукт Сушили продукт с использованием вакуумного сушильного шкафа при 20-30°C в течение 26 часов (внутреннее давление приблизительно 20-50 мм рт.ст.).
13. Информация о продукте (420,0 г, Чистота: 98%; Выход: 71%).

(c) 1

1. Загружали 600 ил TFA (1,5 об) в колбу объемом 2 л.
2. Нагревали до 40~50°C.

3. Загружали 400 г **C3** (1,0экв.) в колбу медленно порциями.
4. Нагревали до 75~85°C.
5. Перемешивали в течение 2 часов при 75~85°C.
6. Отбирали образец для IPC (условие завершения: SM ≤2,0% по ВЭЖХ).
7. Охлаждали реакционную смесь до 40~50°C.
8. Концентрировали реакционную смесь в вакууме при 40~50°C.
9. Суспендировали неочищенный продукт с MTBE (400мл, 1 об.).
10. Фильтровали и собирали твердое вещество.
11. Сушили продукт с использованием вакуумного сушильного шкафа при 20-30°C в течение 30 часов (внутреннее давление приблизительно 20-50 мм рт.ст.).
12. Информация о продукте (247,0 г, Чистота: 98%; Выход: 90%).

(d) 2

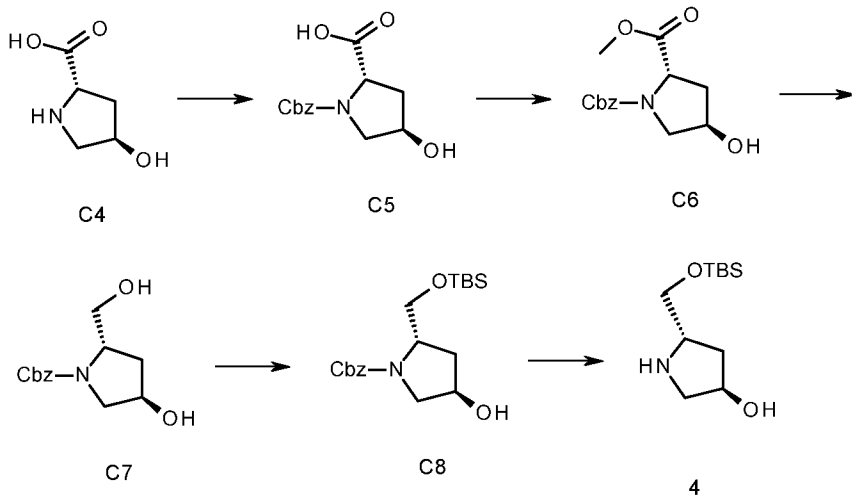
1. Загружали 15,75 л CH_2Cl_2 (5 об.) в реактор объемом 50 л.
2. Загружали 3,15 кг **1** (1,0экв.) в реактор.
3. Охлаждали до 0~10°C.
4. Загружали 1,78 кг безводного Et_3N (Чистый для анализа реагент, 1,2экв.) медленно в реактор.
5. Перемешивали в течение 0,5 часа.
6. Медленно загружали 3,08 кг TIPSCl (1,1экв.) в реактор.
7. Нагревали до 5~15°C.
8. Перемешивали в течение 2 часов.
9. Отбирали образец для IPC (условие завершения: SM ≤2,0% по ВЭЖХ).
10. Концентрировали указанную смесь в вакууме при 25~35°C.
11. Чистота неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии, элюируя 5% этилацетатом в петролейном эфире.
12. Суспендировали неочищенный продукт с гексаном (1,6 л, 0,5 об.).
13. Фильтровали и собирали твердое вещество.
14. Сушили продукт с использованием вакуумного сушильного шкафапри 25-30°C в течение 18 часов (внутреннее давление приблизительно 20-50 мм рт.ст.).
15. Информация о продукте (4,6 кг, Чистота: 98%; Выход: 81%).

(e) 3

1. Загружали 1,4 л H_2O (7 об.) в колбу объемом 5 л.

2. Загружали 112,6 г $NaClO_2$ (твердый, чистый для анализа реагент, 82% активного реагента, 2,2экв.) в колбу.
3. Загружали 88,2 г NaH_2PO_4 (1,3экв.) в колбу.
4. Загружали раствор **2** (200,0 г, 1,0экв.) в ТГФ (1,0 л, 5 об.) в колбу.
5. Загружали 115,5 мл H_2O_2 (Чистый для анализа реагент, 30% масс./масс., 2,0экв.) в колбу.
6. Нагревали до 40~50°C.
7. Перемешивали в течение 1 часа.
8. Отбирали образец для IPC (условие завершения: SM ≤2,0% по ВЭЖХ).
9. Охлаждали до 20~30°C.
10. Подкисляли указанную смесь с использованием 1M HCl до PH 2.
11. Отделяли органическую фазу.
12. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (1,4 л, 7 об.).
13. Отделяли органическую фазу.
14. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (1,0 л, 5 об.).
15. Отделяли органическую фазу.
16. Объединяли органическую фазу.
17. Промывали органическую фазу солевым раствором (1,0 л, 5 об.).
18. Сушили над Na_2SO_4 (Na_2SO_4 легче фильтровать).
19. Фильтровали и концентрировали указанную смесь в вакууме при 30~40°C.
20. Суспендировали неочищенный продукт с гексаном (200 мл, 1 об.).
21. Фильтровали и собирали твердое вещество.
22. Сушили продукт с использованием вакуумного сушильного шкафапри 25-30°C в течение 16 часов (внутреннее давление приблизительно 20-50 мм рт.ст.).
23. Информация о продукте (188 г, Чистота: 99%; Выход: 90%).

<u>(ii) 4</u>



(a) C5

1. Загружали транс-4-гидрокси-L-пролин **C4** (100 г, 1,0экв.) в реактор.
2. Загружали ледяную воду (1,2 л, 6 об./масс.) в реактор при перемешивании при 15±5°C.
3. Загружали $NaHCO_3$ (160,3 г, 2,5 экв.) в виде твердого вещества в указанный раствор,
4. Добавляли по каплям раствор CbzCl (143,0 г, 1,1экв.) в толуоле (400мл, 4 об./масс.) за 30 минут.
5. Перемешивали указанную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов.
6. Образец из водного слоя показал SM<2,0%. Разделяли указанные две фазы.
7. Промывали водную фазу EtOAc (1 x 3 об.), охлаждали на ледяной бане и затем подкисляли до pH 2 с помощью конц. HCl.
8. Экстрагировали водный слой EtOAc (3x4 об.) и объединенный органические экстракты и сушили над Na_2SO_4.
9. Удаляли растворитель в вакууме с получением бесцветного вязкого масла. $[\alpha]_D^{22}$29,2°,(c=0,1 г/100 мл в метаноле)

(b) C6

1. Загружали **C5** (90,0 г, 1,0экв.) в реактор.
2. Загружали MeOH (540мл, 6 об./масс.) в реактор при перемешивании при 15±5°C.

3. Загружали H_2SO_4 (4,5 г, 0,05экв.) в указанный раствор. Нагревали указанную смесь до 65±5°C и поддерживание кипение в течение 4 часов.
4. Отбирали образец для IPC по ВЭЖХ (условие завершения: C5<2,0%).
5. Охлаждали указанную смесь до 25±5°C.
6. Загружали Et_3N (18 г, 0,2экв.) в реактор, перемешивали в течение дополнительных 30 минут.
7. Затем концентрировали указанную смесь до минимального объема в вакууме при 35±5°C.
8. Растворяли остаток в EtOAc (5 об./масс.) и промывали его водой (1 об./масс.).
9. Отделяли органическую фазу и промывали ее солевым раствором (1 об./масс.).
10. Отделяли органическую фазу и сухой ее безводным Na_2SO_4.
11. Концентрировали раствор до минимального объема в вакууме при 35±5°C с получением желтого вязкого масла. $[\alpha]_D^{25}$ -66,9°,(c=0,016 г/100 мл в хлороформе)

(c) C7

1. Загружали **C6** (90,0 г, 1,0экв.) в реактор.
2. Загружали ТГФ (450мл, 5 об./масс.) в реактор при перемешивании при 0±5°C.
3. Загружали $LiBH_4$ (11,0 г, 1,5экв.) в указанный раствор.
4. Перемешивали смесь в течение 30 минут при 0±5°C, оставляли указанную смесь нагреваться до комнатной температуры.
5. Перемешивали указанную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов, отбирали образец для IPC по ВЭЖХ через 4 часа (условие завершения: C6<2,0%).
6. Охлаждали до 0°C, разбавляли водой (5 об), и обрабатывали каплями вод. HCl (4 об., 2M), в ходе чего наблюдали активное выделение пузырьков.
7. Концентрировали в вакууме с удалением ТГФ, и экстрагировали указанный водный остаток iPrOAc (3 об.*4).
8. Затем промывали органическую фазу солевым раствором (3 об.) и сушили над Na_2SO_4.
9. Концентрировали в вакууме и получали бесцветный продукт. $[\alpha]_D^{23}$ -41,6° ,(c=0,93 г/100 мл в хлороформе)

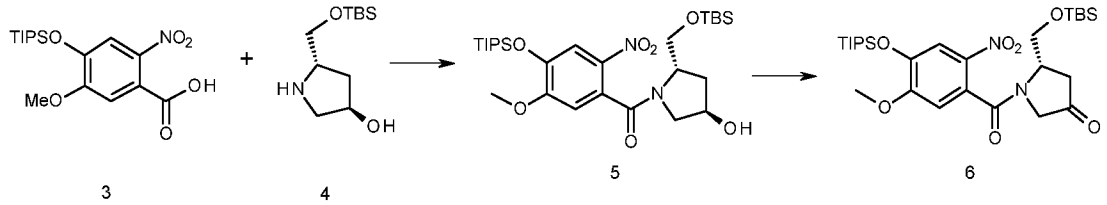
(d) C8

1. Загружали **C7** (1,0 экв.) в реактор.
2. Загружали толуол (5 об./масс.) в реактор при перемешивании.
3. Загружали TEA (1,5экв.) в указанный раствор.
4. Повышали до 50°C . Затем загружали TBSCl (1,1экв.) в реактор.
5. Проводили взаимодействие в течение 18 часов при 60°C.
6. Отбирали образец для IPC по ВЭЖХ (условие завершения: исходное вещество менее 5,0%).
7. Охлаждали до 30°C, гасили NH4Cl (вод.) (3 об./масс.), отделяли органическую фазу.
8. Затем промывали солевым раствором (3 об.) и сушили над Na_2SO_4. Концентрировали в вакууме и получали коричневый продукт. $[\alpha]_D^{24}$ -52,4° ,(c=0,94 г/100 мл в хлороформе)

(e) 4

1. Загружали **C8** (1,0 экв.) в реактор.
2. Загружали IPA (8 об./масс.) в реактор при перемешивании.
3. Загружали Pd/C (0,05масс./масс.) в указанный раствор.
4. Перемешивали при 10°C-20°C. Затем загружали H_2 в реактор.
5. Проводили взаимодействие в течение 18 часов при 10°C-20°C.
6. Отбирали образец для IPC по ВЭЖХ (условие завершения: исходное вещество менее 1,0%).
7. Фильтровали реакционную смесь.
8. Концентрировали фильтрат при 35±5°C в вакууме.
9. Загружали гептан в остаток и концентрировали при 35±5°C в вакууме.
10. Загружали гептан в остаток и концентрировали при 35±5°C в вакууме еще раз.
11. Загружали гептан в остаток.
12. Охлаждали до -10±5°C и перемешивали в течение 30 минут.
13. Фильтровали указанную смесь и собирали фильтрационный остаток.
14. Сушили фильтрационный остаток в воздухе при комнатной температуре в течение 28 часов
15. Информация о продукте: 2,5 кг (чистота: 99,2%) $[\alpha]_D^{24}$ +11,2.4°, (c=0,04 г/100 мл в хлороформе)

(iii) 6



(a) 5

1. Загружали 1,0 л безводного CH_2Cl_2 (Чистый для анализа реагент, 8 об.) в колбу объемом 3 л.
2. Загружали 200 г **3** (1,0экв.) в колбу.
3. Загружали 80,4 г безводного HOBt (Чистый для анализа реагент, 1,1 экв.) в колбу.
4. Охлаждали до 0~10°C.
5. Загружали 124,5 г EDCI (Химически чистый, 95%, 1,2экв.) в колбу.
6. Нагревали до 20~30°C.
7. Перемешивали в течение 30 минут.
8. Охлаждали указанную смесь до -10~0°C.
9. Быстро загружали раствор **4** (131,5 г, 1,05экв.) и TEA (68,5 г, 1,25 экв.) в CH_2Cl_2 (600 мл, 3 об.) в колбу.
10. Нагревали до 20~30°C.
11. Перемешивали в течение 2 часов.
12. Отбирали образец для IPC (условие завершения: 4 ≤2,0% по ВЭЖХ).
13. Охлаждали до 0~10°C.
14. Промывали указанную смесь водой (400мл, 2 об.)
15. Отделяли органическую фазу.
16. Подкисляли органическую фазу с использованием 0,1M HCl до PH 4~5 (определение с помощью pH индикаторной бумаги).
17. Отделяли органическую фазу.
18. Промывали органическую фазу водой (400 мл, 2 об.).
19. Отделяли органическую фазу.
20. Промывали органический слой насыщенным водным бикарбонатом натрия (400 мл, 2 об.).
21. Отделяли органическую фазу.
22. Сушили над Na_2SO_4.
23. Фильтровали и концентрировали указанную смесь в вакууме при 25~35°C.

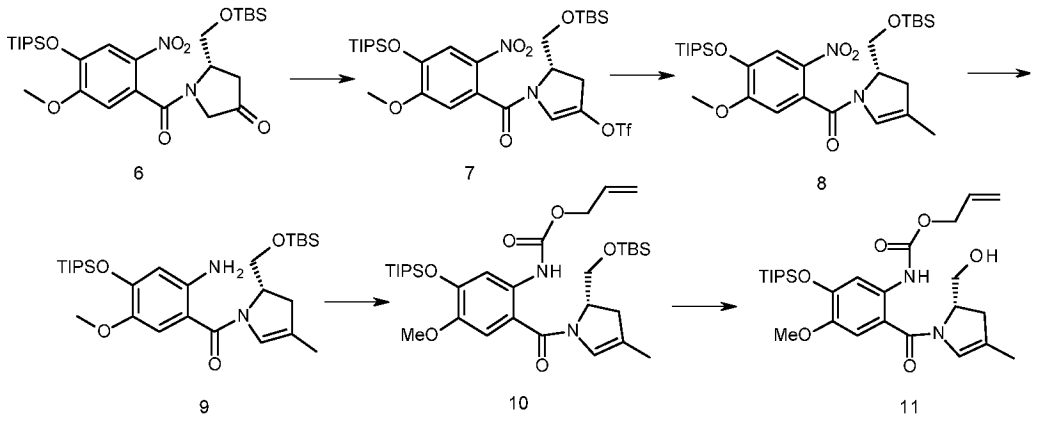
24. Суспендировали неочищенный продукт с гексаном (400 мл, 2 об.).
25. Фильтровали и собирали твердое вещество.
26. Сушили продукт с использованием вакуумного сушильного шкафа при 30-40°C в течение 20 часов (внутреннее давление приблизительно 20-50 мм рт.ст.).
27. Информация о продукте (265 г, Чистота: 96%; Выход: 84%). $[\alpha]_D^{23}$ -100,1° , (c=0,35 г/100 мл в хлороформе).

(b) 6

1. Загружали 600 мл CH_2Cl_2 (6 об.) в колбу объемом 2 л.
2. Загружали 100 г **5** (1,0экв.) в колбу.
3. Загружали 98,2 г DMP (1,35экв.) в колбу.
4. Нагревали до 25~35°C.
5. Перемешивали в течение 20 часов.
6. Отбирали образец для IPC (условие завершения: 5 ≤2,0% по ВЭЖХ).
7. Охлаждали до 5~15°C.
8. Гасили реакционную смесь насыщенным водным бикарбонатом натрия (600 мл, 6 об.).
9. Перемешивали в течение 30 минут.
10. Фильтровали и собирали фильтрат.
11. Промывали фильтрационный остаток CH_2Cl_2 (200мл, 2 об.).
12. Отделяли органическую фазу.
13. Концентрировали органическую фазу в вакууме.
14. Растворяли неочищенный продукт MTBE (400 мл 4 об.).
15. Фильтровали и собирали фильтрат.
16. Промывали фильтрационный остаток MTBE (200мл, 2 об.).
17. Объединяли органическую фазу.
18. Промывали органическую фазу насыщенным водным бикарбонатом натрия (300 мл, 3 об.).
19. Отделяли органическую фазу.
20. Экстрагировали водную фазу MTBE (100 мл, 1 об.).
21. Отделяли органическую фазу.
22. Объединяли органическую фазу.
23. Промывали органический слой насыщенным водным бикарбонатом натрия (300 мл, 3 об.)
24. Отделяли органическую фазу.

25. Промывали органическую фазу водой (300 мл, 3 об.).
26. Отделяли органическую фазу.
27. Сушили над Na_2SO_4.
28. Фильтровали и концентрировали указанную смесь в вакууме при 25~35°C.
29. Сушили продукт в воздухе при комнатной температуре в течение 48 часов
30. Информация о продукте (90 г, Чистота: 98%; Выход: 90%) $[\alpha]_D^{26}$ -25,1° , (c=0,98 г/100 мл в хлороформе).

(iv) 11



(a) 7

1. Загружали 30 мл безводного ДХМ (Чистый для анализа реагент)(6 об.) в колбу объемом 100 мл.
2. Загружали 5 г **6** (1,0экв.) в колбу в атмосфере азота.
3. Охлаждали до -50°C.
4. Загружали 2,8 г Лутидина (Химически чистый) (3,0экв.) в колбу
5. По каплям 6,1 г $(Tf)_2O$ (Химически чистый) (2,5экв.) медленно при поддержании температуры при -55~-45°C.
6. Перемешивали в течение 2,0 часов при -50°C.
7. Отбирали образец для IPC (условие завершения: 6 ≤2,0% по ЖС-МС).
8. Выливали смесь в насыщ. Водный $NaHCO_3$ (5 об).
9. Перемешивали в течение примерно 15 минут.
10. Отделяли органическую фазу и промывали ее солевым раствором (5 об.).
11. Отделяли органическую фазу и сушили над безводным Na_2SO_4.
12. Фильтровали и концентрировали органическую фазу в вакууме при 30~40°C досуха.

13. Остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель: 15/1, об./об., гексан/этилацетат).
14. Собирали чистые фракции и удаляли растворитель в вакууме при 30~40°C.
15. Сушили продукт в стеклянной бутылке с использованием испарителя в вакууме при 30~40°C до постоянного количества (внутреннее давление составляло приблизительно 20-50 мм рт.ст.)
16. Информация о продукте: коричневое масло (4,3 г, Чистота: 85,0%; Выход: 70,0%). $[\alpha]_D^{23}$-52,97° , (c=0,202 г/100 мл в хлороформе).

(b) 8

1. Загружали 7,0 л безводного толуола (Чистый для анализа реагент)(8 об.) в колбу объемом 20 л.
2. Загружали 880 г **7** (1,0 экв.), 258,6 г $MeB(OH)_2$ (Химически чистый)(3,5 экв.) и 1,57 кг K_3PO_4 (Химически чистый)(6,0экв.) в атмосфере азота.
3. Загружали 214,0 г $Pd(PPh_3)_4$ (Химически чистый) (0,15экв.).
4. Перемешивали в течение примерно 30 минут при 60°C.
5. Отбирали образец для IPC (условие завершения: 7 ≤2,0% по ЖС-МС).
6. Фильтровали и собирали фильтрат.
7. Промывали фильтрат водой (5 об.).
8. Отделяли органическую фазу и промывали ее насыщ. водным $NaHCO_3$ (5 об.).
9. Отделяли органическую фазу и промывали ее солевым раствором (5 об).
10. Отделяли органическую фазу и сушили над безводным Na_2SO_4.
11. Фильтровали и концентрировали органическую фазу в вакууме при 50~60°C досуха.
12. Подвергали остаток колоночной флеш-хроматографии (силикагель; 10/1, об./об., гексан/этилацетат).
13. Собирали чистые фракции и концентрировали их в вакууме при 30~40°C.
14. Сушили продукт в стеклянной бутылке с использованием испарителя в вакууме при 30~40°C до постоянного количества (внутреннее давление составляло приблизительно 20-50 мм рт.ст.)
15. Информация о продукте: коричневое масло (470,0 г, Чистота: 93,4%; Выход: 66,0%).

(c) 9

1. Загружали 2,60 кг Zn (Химически чистый)(37,0 экв.) в колбу объемом 20 л.
2. Загружали 6,3 л EtOH (Чистый для анализа реагент)/HCO_2H(10/0,05)(10 об.).
3. Охлаждали до 5°C.
4. Добавляли раствор **8** (623 г, 1,0экв.) в EtOH(1,5 л, 2,5 об.) к указанной смеси по каплям при перемешивании.
5. Поддерживали температуру при 5±5°C и перемешивали в течение 1 часа.
6. Отбирали образец для IPC (условие завершения: 8 ≤2,0% по ЖС-МС).
7. Фильтровали и собирали фильтрат.
8. Выливали фильтрат в EtOAc (20 об.) и промывали его водой (20 об.)
9. Отделяли органическую фазу и промывали ее насыщ. водным $NaHCO_3$ (20 об.).
10. Отделяли органическую фазу и промывали ее солевым раствором (20 об.).
11. Отделяли органическую фазу и сушили над безводным Na_2SO_4.
12. Фильтровали и концентрировали органическую фазу в вакууме.
13. Остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; 5/1, об./об., гексан/этилацетат).
14. Собирали чистые фракции и концентрировали их в вакууме при 30~40°C.
15. Сушили продукт в стеклянной бутылке с использованием испарителя в вакууме при 30~40°C до постоянного количества (внутреннее давление составляло приблизительно 20-50 мм рт.ст.).
16. Информация о продукте: коричневое масло (470,0 г, Чистота: 97,0% Выход: 79,6%). $[\alpha]_D^{23}$-176,47° , (c=0,187 г/100 мл в хлороформе).

(d) 10

1. Загружали 6,1 л ДХМ (Чистый для анализа реагент) (13 об.) и 470 г **9** (1,0 экв.) в колбу объемом 10 л.
2. Охлаждали до -85°C.
3. Загружали в колбу 149,0 г пиридина (Чистый для анализа реагент) (2,2 экв.).
4. По каплям добавляли в колбу 113,5 г аллилхлорформиата (Химически чистый) (1,1экв.) медленно при поддержании температуры при -85°C ~-75°C.
5. Перемешивали в течение 30 минут при -85°C ~-75°C.
6. Нагревали до комнатной температуры.
7. Отбирали образец для IPC (условие завершения: 9 ≤2,0% по ЖС-МС).
8. Загружали ДХМ (Чистый для анализа реагент) (10 об.) и насыщенный

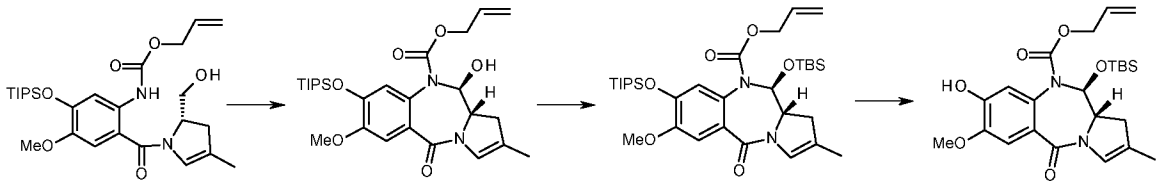
водный сульфат меди(20 об.).

9. Отделяли органическую фазу и промывали ее насыщ. водным $NaHCO_3$(20 об.).
10. Отделяли органическую фазу и промывали ее солевым раствором (20 об.).
11. Отделяли органическую фазу и сушили над безводным Na_2SO_4.
12. Фильтровали и концентрировали органическую фазу в вакууме при 25~35°C.
13. Сушили продукт в стеклянной бутылке с использованием испарителя в вакууме при 30~40°C до постоянного количества (внутреннее давление составляло приблизительно 20-50 мм рт.ст.)
14. Информация о продукте: коричневое масло (515,0 г, Чистота: 95,9% Выход: 95,0%). $[\alpha]_D^{23}$-90,40° , (c=0,177 г/100 мл в хлороформе).

(e) 11

1. Загружали 2,1 л AcOH/MeOH/ТГФ/H_2O (7:1:1:2)(4 об.) в колбу объемом 5 л.
2. Загружали 515,0 г **10** в колбу.
3. Перемешивали в течение 1 ч при 25°C ~30°C.
4. Отбирали образец для IPC (условие завершения: SM ≤2,0% по ЖС-МС).
5. Загружали EtOAc (Чистый для анализа реагент) (30 об.) и воду (20 об.).
6. Отделяли органическую фазу и промывали ее насыщ. водным $NaHCO_3$(20 об.).
7. Отделяли органическую фазу и промывали ее солевым раствором (20 об.).
8. Отделяли органическую фазу и сушили над безводным Na_2SO_4.
9. Фильтровали и концентрировали органическую фазу в вакууме.
10. Подвергали остаток колоночной флеш-хроматографии (силикагель; 4/1, об./об., гексан/этилацетат).
11. Собирали чистые фракции и концентрировали их в вакууме при 30~40°C.
12. Сушили продукт в стеклянной бутылке с использованием испарителя в вакууме при 30~40°C до постоянного количества (внутреннее давление составляло приблизительно 20-50 мм рт.ст.)
13. Информация о продукте (337,6 г, Чистота: 99,0%; Выход: 80,0%)$[\alpha]_D^{28}$ -80,95° , (c=0,231 г/100 мл в хлороформе).

<u>(v) 14</u>



(a) 12

1. Загружали 500 мл безводного ДХМ (Чистый для анализа реагент) (10об.) в колбу объемом 2 л.
2. Загружали 14,7 г $(COCl)_2$ (Химически чистый) (1,2экв.) в колбу в атмосфере азота
3. Охлаждали до -78°C.
4. По каплям 18,8 г безводного ДМСО (Чистый для анализа реагент) (2,5экв.) медленно при поддержании температуры при -78~-70°C.
5. По каплям 50,0 г **11** (1,0экв.) в безводном ДХМ (Чистый для анализа реагент) в колбу при поддержании температуры при -78°C ~-70°C.
6. Перемешивали в течение 15 минут.
7. По каплям 50,0 г TEA (Чистый для анализа реагент) (5,0 экв.) в колбу.
8. Перемешивали в течение 2 часов.
9. Отбирали образец для IPC (условие приемлемости завершения: SM ≤2,0% по ЖС-МС).
10. Выливали смесь в 0,1 молярную смесь лед-хлористоводородная кислота (5 об.).
11. Перемешивали в течение примерно 15 минут.
12. Отделяли органическую фазу и промывали ее насыщ. водным$NaHCO_3$ (5 об.).
13. Отделяли органическую фазу и промывали ее солевым раствором (5 об.).
14. Отделяли органическую фазу и сушили над безводным Na_2SO_4.
15. Фильтровали и концентрировали органическую фазу в вакууме при 30~40°C досуха.
16. Подвергали остаток колоночной флеш-хроматографии (силикагель; 1/3, об./об., гексан/этилацетат).
17. Собирали чистые фракции и концентрировали их в вакууме при 30~40°C досуха.
18. Информация о продукте (30,3 г, Чистота: 97,7%; Выход: 61,3%). $[\alpha]_D^{25}$ 101,95°, (c=0,205 г/100 мл в хлороформе).

(b) 13

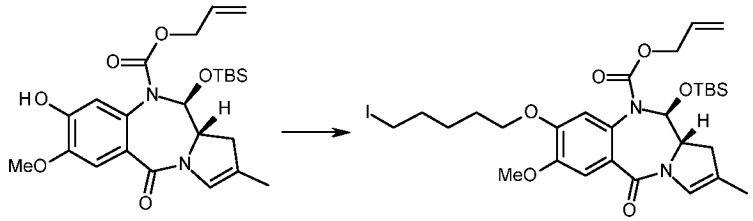
1. Загружали 1,1 л безводного ДХМ (Чистый для анализа реагент) (20 об.) в колбу объемом 2 л.
2. Охлаждали до 0°C.
3. Загружали 55 г **12** (1,0экв.) и лутидина (Чистый для анализа реагент)(4,0 экв.)
4. Медленно по каплям 84,4 г TBSOTf (Химически чистый) (3,0экв.) при поддержании температуры при 0°C ~5°C.
5. Перемешивали в течение примерно 15 минут при 0°C ~5°C.
6. Перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов.
7. Отбирали образец для IPC (Условие приемлемости завершения: 12 ≤2,0% по ЖС-МС).
8. Выливали смесь в воду (1,1 л, 20 об.).
9. Перемешивали в течение примерно 30 минут
10. Отделяли органическую фазу и промывали ее насыщ. водным $NaHCO_3$ (5 об.).
11. Отделяли органическую фазу и промывали ее солевым раствором (5 об.).
12. Отделяли органическую фазу и сушили над безводным Na_2SO_4.
13. Фильтровали и концентрировали органическую фазу в вакууме при 30~40°C досуха.
14. Информация о продукте (62,0 г неочищенного). $[\alpha]_D^{25}$54,62° (c=0,216г/100 мл в хлороформе).

(c) 14

1. Загружали 12 мл ДМФА (Чистый для анализа реагент)/H_2O(50/1) (12 об.) и 1 г **13** (1,0 экв.) в колбу объемом 50 мл.
2. Загружали 0,16 г LiOAc (Химически чистый)(1,0экв.) в колбу.
3. Перемешивали в течение 4 часов при 25°C.
4. Отбирали образец для IPC (условие завершения: 13 ≤2,0% по ЖС-МС).
5. Выливали смесь в EtOAc (25мл, 25 об).
6. Промывали органическую фазу цитратным раствором (20 об.).
7. Отделяли органическую фазу и промывали ее водой (20 об.)
8. Отделяли органическую фазу и промывали ее солевым раствором (20 об.).
9. Отделяли органическую фазу и сушили над безводным Na_2SO_4.

10. Фильтровали и концентрировали органическую фазу в вакууме.
11. Остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; 1/3, об./об., гексан/этилацетат).
12. Собирали чистые фракции и концентрировали их в вакууме при 30~40°C досуха.
13. Информация о продукте (0,6 г, Чистота: 99%; Выход: 80%). $[\alpha]_D^{28}$59,73° (c=0,216 г/100 мл в хлороформе).

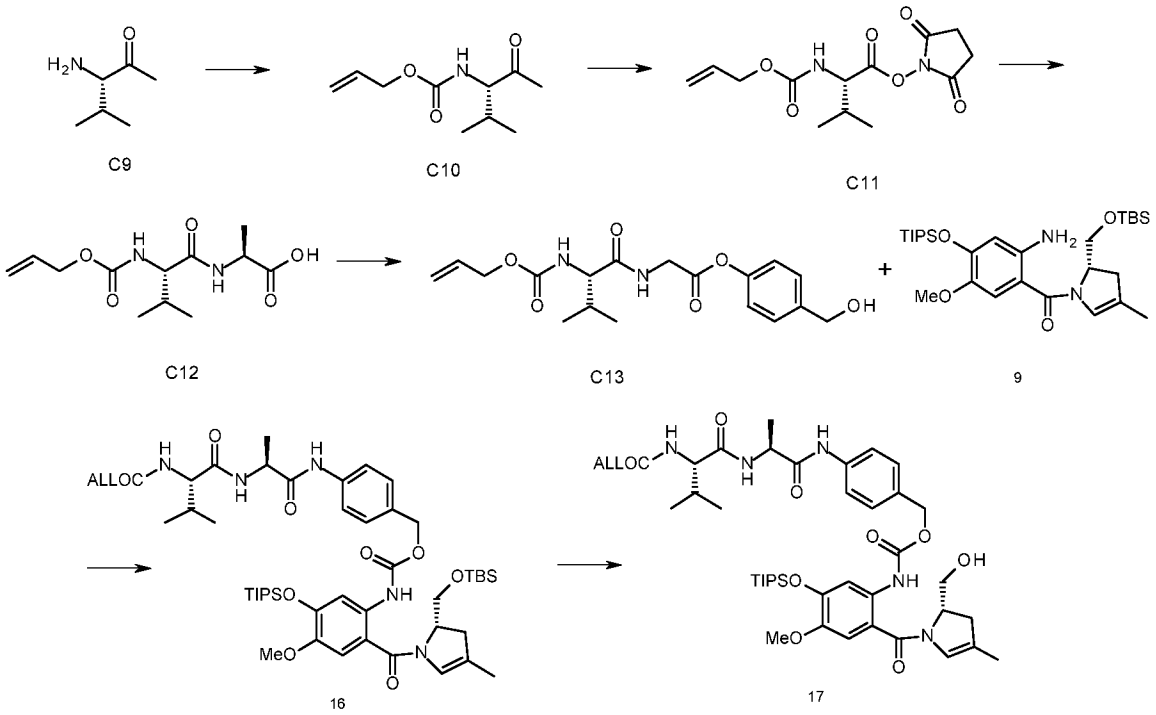
(vi) 15



14 15

1. Загружали 400 мл безводного ацетона (Чистый для анализа реагент, 10 об.) и 40 г **14** (1,0экв.) в колбу объемом 1 л.
2. Загружали в колбу 136,5 г дийодпентана (Чистый для анализа реагент) (5,0экв.) и измельченный K_2CO_3 (Чистый для анализа реагент, 1 экв.).
3. Нагревали до 60°C.
4. Перемешивали в течение 10 часов.
5. Отбирали образец для IPC (условие приемлемости завершения: 14 ≤2,0% по ЖС-МС).
6. Концентрировали указанную смесь с удалением растворителя в вакууме при 30~40°C.
7. Остаток подвергали колоночной флеш-хроматографии (силикагель; 1/1, об./об., гексан/этилацетат).
8. Собирали чистые фракции и концентрировали с удалением растворителя в вакууме при 30~40°C.
9. Сушили продукт в стеклянной бутылке с использованием испарителя в вакууме при 30-40°C в течение 8 часов (внутреннее давление 20-40мм рт.ст.).
10. Информация о продукте (49,7 г, Чистота: 98,6%; Выход: 88,0%). $[\alpha]_D^{28}$ 60,21°, (c=0,204г/100 мл в хлороформе).

(vii) 17



(a) C10

1. Загружали 24 г L-валина **C9** (1,0 экв.) в четырехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, снабженную механической мешалкой и капельной воронки для выравнивания давления.
2. Загружали в колбу 480 мл ТГФ (чистый для анализа реагент, 20 об.).
3. Загружали в колбу 480 мл воды (20 об.).
4. Охлаждали раствор до 5°C.
5. Загружали в колбу 42,5 г порошка K_2CO_3 (чистый для анализа реагент, 1,5 экв.).
6. Добавляли в колбу по каплям 29,7 г аллилхлорформиата (Химически чистый, 1,2экв.) при перемешивании при 5~10°C.
7. Удаляли охлаждающую баню после завершения добавления.
8. Перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре.
9. Отбирали образец для IPC (условие приемлемости завершения: C9 ≤ 3,0% по ВЭЖХ).
10. Выпаривали ТГФ при пониженном давлении
11. Экстрагировали оставшийся раствор MTBE (3Vx 2).
12. Подкисляли водную часть до pH 2 с помощью конц. HCl
13. Экстрагировали водным раствором ДХМ (5 об.x 3).
14. Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором (4

об.),

15. Отделяли органическую фазу.
16. Сушили над Na_2SO_4.
17. Фильтровали и концентрировали указанную смесь в вакууме при 25~35°C с получением бесцветного масла (38 г, Чистота: 92%, Выход: 88%), $[\alpha]_D^{23}$-4,5° , (c=0,229 г/100 мл в MeOH)

(b) C11

1. Загружали 18 г **C10** (1,0экв.) в колбу объемом 500 мл, снабженную механической мешалкой и капельной воронки для выравнивания давления.
2. Загружали 180 мл ТГФ (чистый для анализа реагент, 10 об.).
3. Загружали 10,3 г HOSu (1,0 экв.).
4. Охлаждали до 2~7°C.
5. Добавляли раствор DCC (18,4 г, 1,0 экв.) в ТГФ (чистый для анализа реагент, 70 мл, 4 об.) к указанной смеси по каплям при перемешивании.
6. Перемешивали в течение 3 часов при 2~7°C.
7. Удаляли охлаждающую баню.
8. Перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов.
9. Отбирали образец для IPC (Условие приемлемости завершения: C10 ≤2,0% по ВЭЖХ).
10. Отфильтровывали осадок.
11. Промывали фильтрационный остаток ТГФ (20мл, 1V).
12. Концентрировали объединенный фильтрат при пониженном давлении.
13. Растворяли остаток в ДХМ (чистый для анализа реагент, 3 об.).
14. Перемешивали при 0°C в течение 30 минут.
15. Отфильтровывали твердое вещество.
16. Промывали фильтрационный остаток ДХМ (20 мл, 1 об.).
17. Концентрировали объединенный фильтрат при пониженном давлении с получением белого твердого вещества
18. Информация о продукте (26 г, Чистота: 88%, Выход: 100%).

(c) C12

1. Загружали 18 г L-аланина (1,0 экв.) в колбу объемом 1 л.
2. Загружали в колбу 8,1 г $NaHCO_3$ (1,1экв.).
3. Загружали 260 мл ТГФ (чистый для анализа реагент, 10 об.).
4. Загружали 260 мл воды (10 об.).

5. Охлаждали до 2~7°C.
6. Добавляли по каплям раствор **C11** (26 г, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл, 4 об.) к указанной смеси при перемешивании.
7. Перемешивали в течение 1 часа при 2~7°C.
8. Удаляли охлаждающую баню.
9. Перемешивали в течение 18 часов при 20~30°C.
10. Отбирали образец для IPC (условие завершения: C11 ≤2,0% по ВЭЖХ).
11. Концентрировали реакционную смесь в вакууме до 10 об. при 40~50°C.
12. Подкисляли указанную смесь 20% HCl до pH 2~3 с выпадением в осадок продукта;
13. Фильтровали и собирали твердое вещество.
14. Промывали водой.
15. Сушили продукт с использованием вакуумного сушильного шкафапри 45-50°C в течение 30 часов (внутреннее давление приблизительно 20-50 мм рт.ст.).
16. Информация о продукте (твердое вещество, 13 г, Чистота: 89%; Выход: 57%, за 3 стадии). $[\alpha]_D^{23}$-51,71° , (c=0,205 г/100 мл в MeOH)

(d) C13

1. Загружали **C12** (20 г, 1,0 экв.) в реактор объемом 1 л.
2. Загружали в реактор *п*-аминобензиловый спирт (9,6 г, 1,0экв.).
3. Загружали в реактор ТГФ (400мл, 20 об.).
4. Загружали в реактор EEDQ(19,2g, 1,0 экв.)
5. Перемешивали в течение 60 часов при 20-30°C.
6. Отбирали образец для IPC (условие завершения: C12 ≤2,0% по ВЭЖХ).
7. Выливали реакционную смесь в MTBE (1,2 л, 60 об.) при перемешивании с выпадением в осадок продукта.
8. Фильтровали и собирали твердое вещество.
9. Промывали фильтрационный остаток MTBE (1,6 л, 0,5 об.).
10. Сушили продукт с использованием вакуумной печи при 25-30°C в течение 18 часов до постоянного количества (внутреннее давление приблизительно 20-50 мм рт.ст.).
11. Информация о продукте (твердое вещество, 20,0 г, Чистота: 96,0%; Выход: 72%). $[\alpha]_D^{23}$-83,01° , (c=0,206 г/100 мл в MeOH)

(e) 16

1. Загружали **9** (40 г, 1,0экв.) в колбу объемом 3 л.
2. Загружали в колбу ДХМ (чистый для анализа реагент, 400мл, 10 об.) в атмосфере N_2.
3. Охлаждали до -10°C.
4. Загружали трифосген (чистый для анализа реагент, 7,8 г, 0,36 экв.) к указанной смеси в атмосфере N_2.
5. Добавляли TEA (чистый для анализа реагент, 16,2 г, 2,2экв.) к указанной смеси по каплям при -5±5°C.
6. Перемешивали в течение 10 минут при -5±5°C.
7. Отбирали образец для IPC для контролирования образования изоцианата (гасили метанолом, условие завершения: 9 ≤10,0% по ЖС-МС).
8. Загружали раствор C13 (41 г, 1,5 экв.) и триэтиламина (чистый для анализа реагент, 1,5 экв.) в сухом ТГФ (чистый для анализа реагент, 20 об.) в колбу одной порцией при -5±5°C.
9. Перемешивали в течение 10 минут при -5±5°C.
10. Удаляли охлаждающую баню.
11. Перемешивали в течение 16 часов при 25±5°C.
12. Отбирали образец для IPC (гасили метанолом, условие завершения: 9 ≤10,0% по ЖС-МС).
13. Фильтровали и промывали фильтрационный остаток ДХМ (чистый для анализа реагент, 2 об.).
14. Концентрировали объединенный фильтрат в вакууме.
15. Подвергали остаток колоночной хроматографии (силикагель; 3/1, об./об., гексан/этилацетат).
16. Собирали чистые фракции и концентрировали в вакууме при 30~40°C.
17. Сушили продукт в вакуумной печи при 35-40°C в течение 10 часов до постоянного количества (внутреннее давление составляло приблизительно 20-50 мм рт.ст.)
18. Информация о продукте: беловатое твердое вещество (36 г, Чистота: 97,2%; Выход: 53%). $[\alpha]_D^{23}$-86,43° , (c=0,221г/100 мл в хлороформе).

(f) 17

1. Загружали 6 л AcOH/MeOH/ТГФ/H_2O(10об.:1об.:1об.:2об.) в колбу объемом 10 л.
2. Загружали в колбу 416 г **16**.
3. Перемешивали в течение 2 часов при 25°C ~30°C.

4. Отбирали образец для IPC (условие завершения: 17 ≤2,0% по ЖС-МС).
5. Загружали EtOAc (Чистый для анализа реагент, 30 об.) и воду (20 об.).
6. Отделяли органическую фазу и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$(20 об.).
7. Отделяли органическую фазу и промывали солевым раствором (20 об.).
8. Отделяли органическую фазу и сушили над безводным Na_2SO_4.
9. Фильтровали и концентрировали органическую фазу в вакууме.
10. Подвергали остаток колоночной флеш-хроматографии (силикагель; гексан/этилацетат, 1/2, об./об.).
11. Собирали чистые фракции и концентрировали в вакууме при 30~40°C.
12. Сушили продукт в вакуумной печи при 35-40°C в течение 20 часов до постоянного количества (внутреннее давление составляло приблизительно 20-30 мм рт.ст.)
13. Информация о продукте (308,8 г, Чистота: 98,1%; Выход: 85,1%).

Общие экспериментальные методики для примера 6

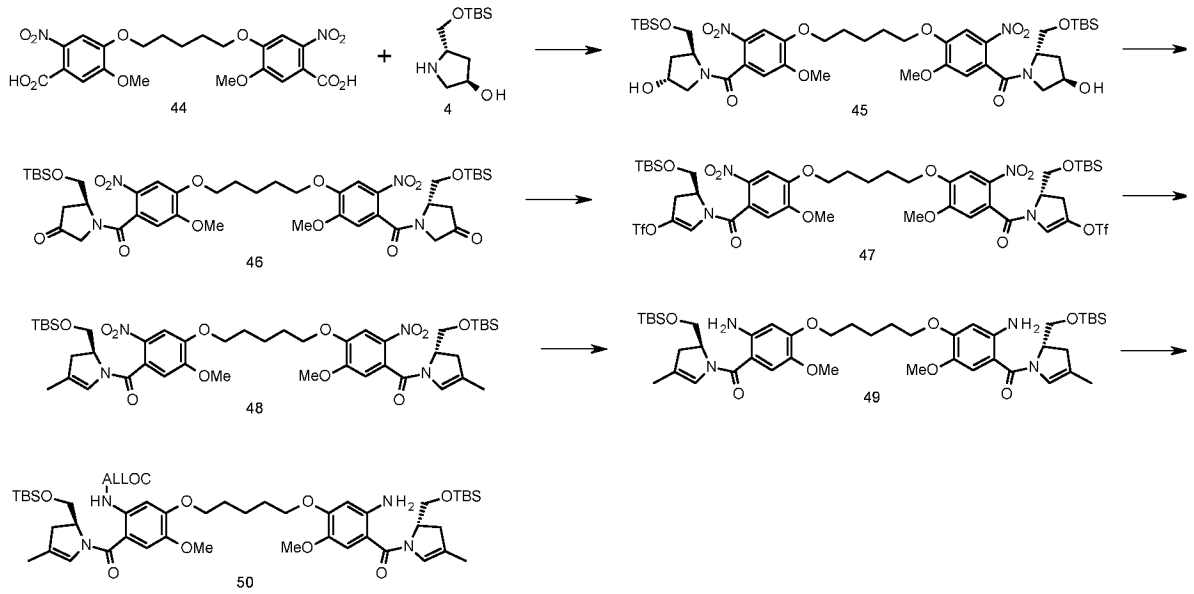
Оптическое вращение измеряли на поляриметре ADP 220 (Bellingham Stanley Ltd.), концентрации (*c*) представлены в виде г/100 мл. Температуру плавления измеряли при помощи цифрового измерителя температуры плавления (Electrothermal). ИК-спектры записывали на ИК спектрометре Perkin-Elmer Spectrum 1000 FT. Спектры ^{1}H и ^{13}C ЯМР получали при 300 К на ЯМР спектрометре Bruker Advance при 400 и 100 МГц, соответственно. Химические сдвиги представлены относительно TMS (δ = 0,0 ppm), сигналы обозначены как с (синглет), т (дублет), т (триплет), дт (двойной триплет), тт (дублет дублетов), ддд (двойной дублет дублетов) или м (мультиплет), константы спин-спинового взаимодействия даны в герцах (Гц). Данные масс-спектрометрического анализа (МС) получали на оборудования Waters Micromass ZQ, соединенного с ВЭЖХ хроматографом Waters 2695 и детектором Waters 2996 PDA. Использовались следующие параметры системы Waters Micromass ZQ: капилляр (кВ), 3,38; конус (В), 35; экстрактор (В), 3,0; температура источника (°C), 100; температура десольватации (°C), 200; скорость потока подвижной фазы (л/ч), 50; расход десольватированного потока (л/ч), 250, Масс-спектрометрию высокого разрешения (HRMS) проводили в системе Waters Micromass QTOF Global в положительном W-режиме с использованием наконечников из борсиликатного стекла с металлическим покрытием для введения образцов в прибор. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на алюминиевых пластинах с силикагелем (Merck 60, F_{254}), а для флэш-хроматографии использовали силикагель (Merck 60, 230-400 меш ASTM). За исключением HOBt (NovaBiochem) и

реагентов на твердой подложке (Argonaut) все остальные химические реактивы и растворители приобретали в Sigma-Aldrich, и их применяли в поставляемом виде без дополнительной очистки. Безводные растворители получали путем перегонки в атмосфере сухого азота в присутствии соответствующего осушителя и хранили над молекулярными ситами 4Å или над натриевой проволокой. Петролейный эфир относится к фракции, кипящей при 40-60°C.

Общие условия ЖХ/МС: ВЭЖХ (Waters Alliance 2695) проводили с применением подвижных фаз: воды (A) (муравьиная кислота 0,1%) и ацетонитрила (B) (муравьиная кислота 0,1%). Градиент: начальный состав - 5% B, за 1,0 мин, затем 5% B до 95% B за 2,5 мин. Состав подвижной фазы сохраняли в течение 0,5 мин на уровне 95% B, а затем возвращали к уровню 5% B за 0,1 мин, и удерживали в течение 0,9 мин. Общее время градиентного анализа составляет 5 минут. Скорость потока: 3,0 мл/мин, 400 мкл вводили при помощи тройника с нулевым мертвым объемом в масс-спектрометр. Диапазон длин волн детектирования: 220 – 400 нм. Режим: диодная матрица (535 сканов). Колонка: Phenomenex® Onyx Monolithic C18 50 x 4,60 мм

Пример 6

(i) Аллил-(5-((5-(5-амино-4-((*S*)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-2-метоксифенокси)пентил)окси)-2-((*S*)-2-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метоксифенил)карбамат (**50**)



(a) (S,R)-((пентан-1,5-диилбис(окси))бис(5-метокси-2-нитро-4,1-фенилен))бис(((2S,4R)-2-(((трет-

*бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-гидроксипирролидин-1-ил)метанон) (**45**)*

Безводный ДМФА (приблиз. 0,5 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии 4,4'-(пентан-1,5-диилбис(окси))бис(5-метокси-2-нитробензойной кислоты) (**44**) (36,64 г, 74,0 ммоль) и оксалилхлорида (18,79 мл, 0,222 моль, 3,0 eq.) в безводном ДХМ (450 мл) до активного выделения пузырьков и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали досуха и растирали с диэтиловым эфиром. Полученный желтый осадок отфильтровывали от раствора, промывали диэтиловым эфиром (100 мл) и немедленно добавляли к раствору (3R,5S)-5-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пирролидин-3-ола (**4**) (39,40 г, 0,170 моль, 2,3 экв.) и безводного триэтиламина (82,63 мл, 0,592 моль, 8 экв.) в безводном ДХМ (400 мл) при -40°C. Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры (в течение 2,5 часов), после чего ЖХМС анализ показал завершение реакции. Добавляли ДХМ (250 мл) и указанную смесь переносили в делительную воронку. Органический слой последовательно промывали 0,1M HCl (2 x 800 мл), насыщенным $NaHCO_3$ (500 мл) и солевым раствором (300 мл). После высушивания над $MgSO_4$ и фильтрования, выпаривания растворитель оставался продукт в виде желтой пены (62,8 г, 92%). ЖХ/МС, Система 1: RT 1,96 мин; MS (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 921,45 ($[M+H]^+$, 100).

*(b) (5S,5'S)-1,1'-(4,4'-(пентан-1,5-диилбис(окси))бис(5-метокси-2-нитробензоил))бис(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-3-он) (**46**)*

Трихлоризоциануровую кислоту (21,86 г, 94,07 ммоль, 1,4 экв.) добавляли одной порцией к раствору диола **45** (61,90 г, 67,20 ммоль) и TEMPO (2,10 г, 13,44 ммоль, 0,2 экв.) в безводном ДХМ (500 мл) в атмосфере аргона при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут, после чего ЖХМС анализ реакционной смеси показал завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (400 мл) и промывали насыщенным бикарбонатом натрия (500 мл), 0,2 M раствором тиосульфата натрия (600 мл), солевым раствором (400 мл) и сушили ($MgSO_4$). В результате выпаривания растворителя получали неочищенный продукт. В результате флеш-хроматографии [градиентное элюирование от 80% н-гексан/20% этилацетат до 100% этилацетата] получали чистое **46** в виде желтого твердого вещества (49,30 г, 80%). ЖХ/МС: RT 2,03 мин; MS (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 917,55 ($[M+H]^+$, 100).

*(c) (5S,5'S)-1,1'-(4,4'-(пентан-1,5-диилбис(окси))бис(5-метокси-2-нитробензоил))бис(5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3,1-диил) бис(трифторметасульфонат), (**47**)*

Трифторметансульфоновый ангидрид (24,19 мл, 0,144 моль, 6,0 экв.) добавляли по каплям к интенсивно перемешиваемому раствору бис-кетона **46** (21,98 г, 23,96 ммоль) в безводном ДХМ (400 мл), содержащему 2,6-лутидина (22,33 мл, 0,192 моль, 8,0 экв.), при -40 °C. Реакционную смесь перемешивали при -40 °C в течение 30 мин, после чего ЖХМС анализ показал завершение реакции. Реакционную смесь быстро разбавляли ДХМ (500 мл) и промывали смесью ледяной водой (600 мл), ледяным насыщенным бикарбонатом натрия (400 мл) и солевым раствором (500 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного коричневого масла. В результате флеш-хроматографии [градиентное элюирование от 80% н-гексан/20% этилацетат до 66% н-гексан/33% этилацетат] получали чистое **47** в виде коричневой пены (16,40 г, 58%). ЖХ/МС: RT 2,28 мин; MS (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) нет данных.

*(d) (S)-((пентан-1,5-диилбис(окси))бис(5-метокси-2-нитро-4,1-фенилен))бис(((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил)метанон) (**48**)*

Трифлат **47** (5,06 г, 4,29 ммоль), метилбороновую кислоту (1,80 г, 30,00 ммоль, 7 экв.) и трифениларсин (1,05 г, 3,43 ммоль, 0,8 экв.) растворяли в безводном диоксане и перемешивали в атмосфере аргона. Затем добавляли бисбензонитрилхлорид Pd (II) и реакционную смесь быстро нагревали до 80°C в течение 20 минут. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через целит (промывали этилацетатом), фильтрат промывали водой (500 мл), солевым раствором (500 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали. В результате флеш-хроматографии [градиентное элюирование 50% н-гексан/50% этилацетат] получали чистое **48** в виде коричневой пены (4,31 г, 59%). ЖХ/МС: RT 2,23 мин; MS (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 913,50 ($[M+H]^+$, 100).

*(e) (S)-((пентан-1,5-диилбис(окси))бис(2-амино-5-метокси-4,1-фенилен))бис(((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-ил)метанон) (**49**)*

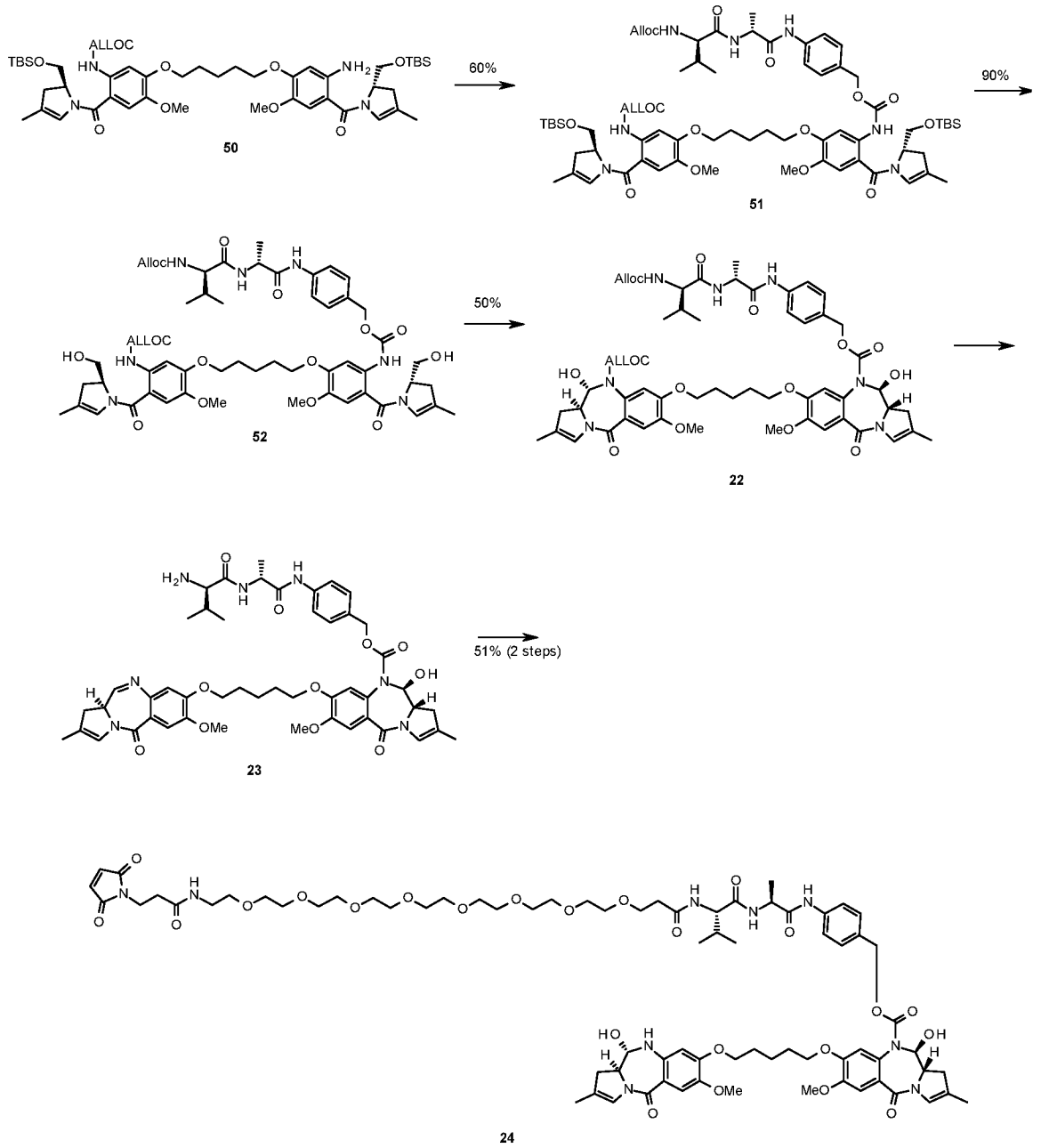
Цинковую пыль (26,48 г, 0,405 моль, 36,0 экв.) добавляли одной порцией к раствору бис-нитро соединения **48** (10,26 г, 11,24 ммоль) в 5% муравьиной кислоте/метаноле (200 мл), поддерживая температуру между 25-30°C с помощью бани с холодной водой.

Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 20 минут, после чего ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали через целит для удаления избыточного цинка, который промывали этилацетатом (600 мл). Органические фракции промывали водой (500 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (500 мл) и солевым раствором (400 мл), сушили над $MgSO_4$ и выпаривали. В результате флеш-хроматографии [градиентное элюирование от 100% хлороформа до 99% хлороформ/1% метанол] получали чистое **49** в виде оранжевой пены (6,22 г, 65%). ЖХ/МС: RT 2,20 мин; MS (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 853,50 ($[M+H]^+$, 100).

*(f) Аллил-(5-((5-(5-амино-4-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-2-метоксифенокси)пентил)окси)-2-((S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-пиррол-1-карбонил)-4-метоксифенил)карбамат (**50**)*

Пиридин (1,156 мл, 14,30 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору бис-анилина **49** (8,14 г, 9,54 ммоль) в безводном ДХМ (350 мл) при -78°C в атмосфере аргона. Через 5 минут добавляли аллилхлорформиат (0,911 мл, 8,58 ммоль, 0,9 экв.) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (250 мл), промывали насыщенным раствором $CuSO_4$ (400 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (400 мл) и солевым раствором (400 мл), сушили над $MgSO_4$. В результате флеш-хроматографии [градиентное элюирование от 66% н-гексан/33% этилацетат до 33% н-гексан/66% этилацетат] получали чистое **50** в виде оранжевой пены (3,88 г, 43%). ЖХ/МС: RT 2,27 мин MS (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 937,55 ($[M+H]^+$, 100).

(ii) Общая схема для (11*S*,11a*S*)-4-((2*S*,5*S*)-37-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)-5-изопропил-2-метил-4,7,35-триоксо-10,13,16,19,22,25,28,31-октаоксо-3,6,34-триазагептатриаконтанамидо)бензил-11-гидрокси-7-метокси-8-((5-(((*S*)-7-метокси-2-метил-5-оксо-5,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-8-ил)окси)пентил)окси)-2-метил-5-оксо-11,11a-дигидро-1H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]диазепин-10(5H)-карбоксилата (**24**)



Соединение 24 может быть синтезировано по схеме, показанной выше, с использованием способов, описанных предыдущих примерах.

Пример 7: Активность выделенных соединений

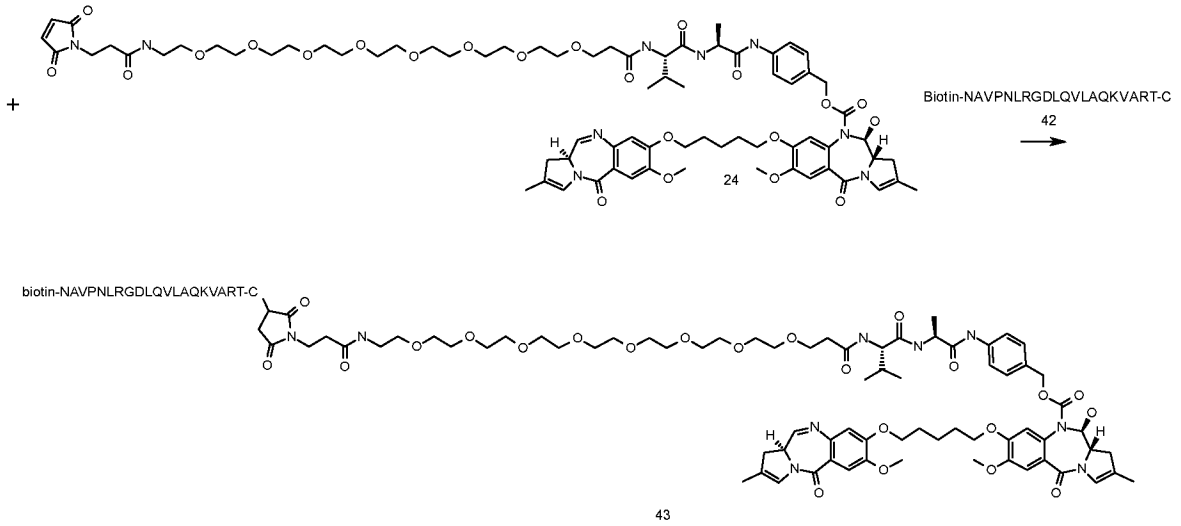
<u>K562 анализ</u>

Клетки человеческого хронического миелоидного лейкоза K562 выдерживали в среде RPM1 1640, дополненной 10% фетальной телячьей сывороткой и 2 мМ глутамина при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO_2, и инкубировали с конкретной дозой лекарственного средства в течение 1 часа или 96 часов при 37°C в темноте.

Инкубацию завершали центрифугирование (5 мин, 300 г) и клетки промывали один раз средой, не содержащей лекарственное средство. После соответствующей обработки лекарственным средством, клетки переносили в 96-луночные микротитровальные планшеты (10^4 клеток на лунку, 8 лунок на образец). Затем планшеты оставляли в темноте при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO_2. Анализ основан на способности жизнеспособных клеток восстанавливать желтую растворимую соль тетразолия, 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2*H*-тетразолий бромид (MTT, Aldrich-Sigma), в нерастворимый фиолетовый осадок формазана. После инкубации планшетов в течение 4 дней (для обеспечения увеличения количества контрольных клеток в приблизительно 10 раз), в каждую лунку добавляли 20 мкл раствор MTT (5 мг/мл в фосфатно-солевом буфере) и планшеты дополнительно инкубировали в течение 5 ч. Затем планшеты центрифугировали в течение 5 мин при 300 г и объем среды пипетировали от сгустка клеток, оставляя 10–20 мкл на лунку. В каждую лунку добавляли ДМСО (200 мкл) и образцы перемешивали для обеспечения полного смешивания. Затем считывали оптическую плотность при длине волны 550 нм на ИФА планшет-ридере Titertek Multiscan, и строили кривую доза-ответ. Для каждой кривой значение IC_{50} считали как дозу, необходимую для снижения конечной оптической плотности до 50% от контрольного значения.

Соединение RelB имело IC_{50} 0,425 нМ в данном анализt.

Пример 8



*Биотин-A20FMDV-Cys-2 (**43**)*

Раствор пептида **42** (12,06 мг, 4,8 мкмоль, 1,0 экв.) в 1/1 смеси ацетонитрил/вода (1 мл) добавляли к раствору **24** (12,06 мг, 4,8 мкмоль, 1,0 экв.) в 1/1 смеси ацетонитрил

/вода (1 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь ацетонитрил/вода удаляли путем лиофилизации с получением желтой пены. В результате очистки с помощью перпаративной ВЭЖХ с последующей лиофилизацией получали продукт в виде белой пены (7,4 мг, 38%)

Методика препаративной ВЭЖХ: обращено-фазовую высокоэффективную жидкостную хроматографию (UPLC) проводили на колонках Phenomenex Gemini NX 5μ C-18 со следующим размерами: 150 x 4,6 мм для анализа, и 150 x 21,20 мм для препаративной работы. Все эксперименты с UPLC проводили с градиентами: начальный состав 13% B до 75% B за 15 мин, сохраняли в течение 2,0 мин при 75% B, затем 75% B до 13% B за 0,10 мин, сохраняли при 13% в течение 2,90 мин. Общее время градиентного анализа составляет 20,00 мин. Используемые элюенты представляли собой растворитель A (H_2O с 0,1% муравьиной кислотой) и растворитель B (CH_3CN с 0,1% муравьиной кислотой). Применяемая скорость потоков составляла 1,0 мл/мин для аналитической, и 20,0 мл/мин для препаративной ВЭЖХ. Детектирование осуществляли при 254 и 280 нм.

Аналитические данные: ЖХМС 1,17 мин (ES+) *m/z* (относительная интенсивность) 1330($[M + 2]^{+\cdot}$/3, 5%); 998($[M + 3]^{+\cdot}$/4, 70); 798($[M + 4]^{+\cdot}$/5, 100); 665($[M + 5]^{+\cdot}$/6, 20).

Пример 9: Образование конъюгатов

Общая процедура конъюгации антител

Антитела разбавляет до 1-5 мг/мл в восстановительном буфере (примеры: фосфатно-солевой буферный раствор PBS, гистидиновый буфер, буфер бората натрия,TRIS буфер). Свежеприготовленный раствор TCEP (трис(2-карбоксиэтил)фосфин гидрохлорид) добавляют селективного восстановления цистеиновых дисульфидных мостиков. Количество TCEP пропорционально целевой степени восстановления, от 1 до 4 молярных эквивалента на антитело, с получением от 2 до 8 реакционноспособных тиолов. После восстановления в течение нескольких часов при 37°C, указанную смесь охлаждают до комнатной температуры и избыточный лекарственное средство-линкер (**A**, **B**) добавляют в виде разбавленного раствора ДМСО (конечное содержание ДМСО составляет до 10% об./об. реакционной смеси). Указанную смесь аккуратно встряхивают либо при 4°C, либо комнатной температуре в течение подходящего периода времени, как правило, в течение 1-3 часов, для соединения **B** и 10-30 часов для соединения **A**. Избыточные реакционноспособные тиолы могут подвергаться взаимодействию с «реагентом, блокирующим тиолы»,

например N-этилмалеимидом (NEM) в конце конъюгации. Конъюгаты антитело-лекарственное средство концентрируют с использованием центрифужных фильтров с отсечением по молекулярной массе 10 кДа или более, затем очищают с помощью тангенциальной поточной фильтрации (TFF) или жидкостной экспресс-хроматографии белков (FPLC). Соответствующие конъюгаты антитело-лекарственное средство могут быть определены путем анализа с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) или ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии (УВЭЖХ) для оценки соотношения количества лекарственного средства-на-антитело (DAR) с использованием обращено-фазовой хроматографии (RP) или гидрофобной хроматографии (HIC), в сочетании с детектированием на основе УФ-видимого излучения, флуоресценции или масс-спектрометрии; степень агрегации и мономерную чистоту можно проанализировать с помощью ВЭЖХ иил УВЭЖХ с использованием эксклюзионной хроматографии в сочетании с детектированием на основе УФ-видимого излучения, флуоресценции или масс-спектрометрии. Конечную концентрацию конъюгата определяют с помощью комбинации спектроскопического (поглощение при 280, 214 и 330 нм) и биохимического анализа (анализ с бицинхониновой кислотой BCA; Smith, P.K., *et al.* (1985) *Anal. Biochem.* **150** (1): 76–85; с использованием изветной концентрации IgG антитела в качестве контроля). Конъюгаты антитело-лекарственное средство в целом фильтруют со стерилизацией с использованием 0,2 мкм фильтровов в асептических условиях и хранят при +4°C, -20°C или -80°C.

Примеры конкретных конъюгатов описаны ниже.

ADC1A

Антитело 1 (15 мг, 102 наномоль) разбавляли в 12,0 мл восстановительного буфера, содержащего 10 мМ бората натрия pH 8,4, 2,5 мМ EDTA и конечную концентрацию антитела 1,25 мг/мл. Добавляли 10 мМ раствор TCEP (2 молярных эквивалента/антитело, 204 наномоль, 20 мкл) и восстановительную смесь нагревали при 37°C в течение двух часов в орбитальном инкубаторе. После охлаждения до комнатной температуры, соединение **A** добавляли в виде раствора ДМСО (5 молярных эквивалента/антитело, 510 наномоль, в 1,2 мл ДМСО). Раствор перемешивали 18 часов при комнатной температуре, затем переносили в 15 мл центробежный фильтр Amicon Ultracell 50 кДа MWCO, концентрировали до примерно 2,0 мл и вводили в AKTA™FPLC с использованием колонки GE Healthcare XK16/70, наполненной Superdex 200 PG, с элюированием 1,5 мл/мин отфильтрованным со стерилизацией фосфатно-солевым буферным раствором (PBS). Фракции,

соответствующие требуемым пикам мономеров ADC объединяли, анализировали и фильтровали со стерилизацией. В результате анализа BCA определили концентрацию конечного **ADC1A** при 0,67 мг/мл в 12,5 мл, и получили массу 8,4 мг (56% выход). Анализ ВЭЖХ на системе Waters Alliance с использованием колонки Agilent PLRP-S 1000 A 8 мкм 150 x 2,1 мм, с элюированием градиентом вода и ацетонитрил на восстановленном образец **ADC1A** при 280 нм, показал смесь легких и тяжелых цепей, присоединенный к нескольким молекулам **A**, соответствующим соотношению лекарственное средств-на-антитело (DAR) 2,2 молекулы **A** на антитело. Анализа SEC на AKTA™FPLC с использованием колонки GE Healthcare XK16/70, наполненной Superdex 200 PG, с элюированием отфильтрованным со стерилизацией фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) на образце **ADC1A** при 280 нм показал мономерную чистоту 95,3% с 4,7% агрегатов.

ADC1B

Антитело 1(15 мг, 102 наномоль) разбавляли в 12,0 мл восстановительного буфера, содержащего 10 мМ бората натрия pH 8,4, 2,5 мМ EDTA и конечную концентрацию антитела 1,25 мг/мл. Добавляли 10 мМ раствор TCEP (2 молярных эквивалента/антитело, 204 наномоль, 20 мкл) и восстановительную смесь нагревали при 37°C в течение двух часов в орбитальном инкубаторе. После охлаждения до комнатной температуры, соединение **B** добавляли в виде раствора ДМСО (5 молярных эквивалента/антитело, 510 наномоль, в 1,2 мл ДМСО). Раствор перемешивали 5 часов при комнатной температуре, затем добавляли второе количество соединения **B** в виде раствора ДМСО (2 молярных эквивалента/антитело, 200 наномоль, в 0,6 мл ДМСО). Раствор перемешивали 15 часов при комнатной температуре, затем переносили в 15 мл центробежный фильтр Amicon Ultracell 50 кДа MWCO, концентрировали до са. 2,0 мл и вводили в AKTA™FPLC с использованием колонки GE Healthcare XK16/70, наполненной Superdex 200 PG, с элюированием 1,5 мл/мин отфильтрованным со стерилизацией фосфатно-солевым буферным раствором (PBS). Фракции, соответствующие требуемым пикам мономеров **ADC1B** объединяли, анализировали и –фильтровали со стерилизацией. В результате анализа BCA определили концентрацию конечного **ADC1B** при 1,02 мг/мл ы 10,5 мл, и и получили массу 10,7 мг (71% выход). Анализ ВЭЖХ на системе Waters Alliance с использованием колонки Agilent PLRP-S 1000 A 8 мкм 150 x 2,1 мм, с элюированием градиентом вода и ацетонитрил на восстановленном образец **ADC1B** при 280 ни и 330 нм (специфичная по отношению к лекарственному средства-линкеру) показал смесь легких и тяжелых цепей, присоединенный к нескольким молекулам **B**,

соответствующим соотношению лекарственное средств-на-антитело (DAR) 2,2 молекулы **B** на антитело. Анализа SEC на AKTA™FPLC с использованием колонки GE Healthcare XK16/70, наполненной Superdex 200 PG, элюирование с отфильтрованным со стерилизацией фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) на образце **ADC1B** при 280 нм показал мономерную чистоту 94,9% с 5,1% агрегатов.

В настоящем документе «Антитело 1» представляет собой антитело анти-Her2, содержащее VH домен, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO 1, и VL домен, имеющий последовательность согласно SEQ ID NO. 2.

Пример 10: Исследования эффективности ADC in vivo

В мышей линии CB.17 SCID в возрасте 8-12 недель подкожно в бок вводили фрагменты опухоли в 1 мм^3, полученные из клеточной линии BT-474. После того, как опухоли достигали среднего размера 100 - 150 мм^3, начинали обработку. Мышей взвешивали дважды в неделю. Размер опухоли измеряли дважды в неделю. Животных контролировали индивидуально. Окончание эксперимента считали объем опухоли 1000 мм^3 или 60 дней, смотря что наступит раньше. Субъекты с терапевтическим эффектом могли продолжать обработку.

Группам 10 ксенотрансплантированных мышей вводили в.в. 0,2 мл конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), только антитело, в фосфатно-солевом буферном растворе (носитель) или 0,2 мл только носителя. Концентрацию ADC доводили до получения, например, 0,3 или 1,0 мг ADC/ кг массы тела в одной дозе. Каждой мыши могут быть введены три одинаковые дозы с интервалом, например, в 1 неделю.

На фигуре 1 показан эффект на средний объем опухоли в группах 10 мышей, которым вводили **ADC1A** в дозировке 0,3 (зеленая) или 1,0 мг/кг (красная), по сравнению с носителем (черная) или чистыми Ig (синяя) контролями.

На фигуре 2 показан эффект на средний объем опухоли в группах 10 мышей, которым **ADC1B** в дозировке 0,3 (голубая) или 1,0 мг/кг (зеленая), по сравнению носителем (черная) или чистыми Ig (темно синяя) контролями.

Все документы и другие ссылки, упомянутые выше, включены в настоящий документ посредством ссылки.

Сокращения

Ac	ацетил
Acm	ацетамидометил
Alloc	аллилоксикарбонил
Boc	ди-*трет*-бутилдикарбонат
t-Bu	трет-бутил
Bzl	бензил, где Bzl-OMe представляет собой метоксибензил и Bzl-Me представляет собой метилбензол
Cbz или Z	Бензилоксикарбонил, где Z-Cl и Z-Br представляют собой хлор- и бромбензилоксикарбонил, соответственно
ДМФА	*N,N*-диметилформамид
Dnp	динитрофенил
DTT	дитиотреитол
Fmoc	9*H*-флуорен-9-илметоксикарбонил
imp	*N*-10 защитная группа имина: 3-(2-метоксиэтокси)пропаноат-Val-Ala-PAB
MC-OSu	малеимидокапроил-О-н-сукцинимид
Moc	метоксикарбонил
MP	малеимидопропанамид
Mtr	4-метокси-2,3,6-триметилбензолсульфонил
PAB	пара-аминобензилоксикарбонил
PEG	этиленокси
PNZ	*п*-нитробензилкарбамат
Psec	2-(фенилсульфонил)этоксикарбонил
TBDMS	трет-бутилдиметилсилил
TBDPS	трет-бутилдифенидсилил
Teoc	2-(триметилсилил)этоксикарбонил
Tos	тозил
Troc	2,2,2-трихлорэтоксикарбонилхлорид
Trt	тритил
Xan	ксантил

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID NO 1 (Her VH):
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY
ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVS
S

SEQ ID NO 2 (Her VL):
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR
FSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Спироген Сарл

<120> ПИРРОЛБЕНЗОДИАЗЕПИНЫ И ИХ КОНЪЮГАТЫ

<130> RJW/FP6930309

<140> PCT/EP2013/071236
<141> 2013-10-11

<150> US 61/712,928
<151> 2012-10-12

<160> 233

<170> PatentIn версия 3.3

<210> 1
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Her VH

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Her VL

<400> 2

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 3
<211> 21
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: A20FMDV-Cys полипептид

<400> 3

Asn Ala Val Pro Asn Leu Arg Gly Asp Leu Gln Val Leu Ala Gln Lys
1 5 10 15

Val Ala Arg Thr Cys
20

<210> 4
<211> 21
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: A20FMDV-Cys полипептид

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (4)..(18)

<223> Xaa представляет собой любую аминокислоту

<400> 4

Asn Ala Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Arg Thr Cys
20

<210> 5
<211> 137
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-интегрин Alpha v Beta 6, RHAB6.2

<400> 5

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Ser
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Thr Pro Thr Ala Val Pro Asn Leu Arg Gly Asp Leu Gln
100 105 110

Val Leu Ala Gln Lys Val Ala Gly Pro Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 6
<211> 137
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая последовательность: Анти-интегрин Alpha v Beta 6, RHCB6.2

<400> 6

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Ser
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Thr Pro Thr Ala Val Pro Asn Leu Arg Gly Asp Leu Gln
100 105 110

Val Leu Ala Gln Lys Val Ala Gly Pro Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 7
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-интегрин Alpha v Beta 6, RHF

<400> 7

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Phe Ile Asp Ser
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Asn Glu Gly Thr Pro Thr Gly Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 137
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-интегрин Alpha v Beta 6, RHFB6

<400> 8

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Phe Ile Asp Ser
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Asn Glu Gly Thr Pro Thr Ala Val Pro Asn Leu Arg Gly Asp Leu Gln
100 105 110

Val Leu Ala Gln Lys Val Ala Gly Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 9
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-интегрин Alpha v Beta 6, RHAY100bP

<400> 9

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Ser
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Thr Pro Thr Gly Pro Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 10
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-интегрин Alpha v Beta 6, RKF

<400> 10

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
    50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
                85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100 105

<210> 11
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-интегрин Alpha v Beta 6, RKFL36L50

<400> 11

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20 25 30

His Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
        35 40 45

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
    50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
                85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100 105

<210> 12
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-интегрин Alpha v Beta 6, RKC

<400> 12

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 13
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-CD33, CD33 Hum195 VH

<400> 13

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
        115

<210> 14
<211> 111
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-CD33, CD33 Hum195 VK

<400> 14

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1   5   10   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
            20   25   30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
        35   40   45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65   70   75   80

Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
                85   90   95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 15
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-CD19, CD19 B4 переложенная VH

<400> 15

Gln Val Gln Leu Val Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1   5   10   15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn
            20   25   30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
    50 55 60

Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85 90 95

Ala Arg Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115 120

<210> 16
<211> 104
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-CD19, CD19 B4 переложенная VK

<400> 16

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

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met
            20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Arg Arg Trp Ile Tyr
        35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
    50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr Phe Gly
                85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100

<210> 17
<211> 104
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-CD25, Simulect VK (также известный как
Basiliximab)

<400> 17

Gln Ile Val Ser Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Arg Ser Tyr Met
20 25 30

Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Thr Phe Gly
85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100

<210> 18
<211> 115
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-CD25, Simulect VH

<400> 18

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

Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Arg Tyr Trp Met
20 25 30

His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala
35 40 45

Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Glu Gly
50 55 60

Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
65 70 75 80

Leu Ser Ser Leu Thr His Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg
85 90 95

Asp Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 115
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Деиммунизированный VH '1

<400> 19

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gly Trp Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 20
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Деиммунизированный VK '1

<400> 20

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Pro Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 21
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Деиммунизированный VH1 '5

<400> 21

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Деиммунизированный VH2 '5

<400> 22

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Деиммунизированный VH3 '5

<400> 23

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Деиммунизированный VH4 '5

<400> 24

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
        115

<210> 25
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Деиммунизированный VK1 '5

<400> 25

Asn Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Val Gly
1   5   10   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
            20   25   30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile
        35   40   45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50   55   60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Thr
65   70   75   80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
                85   90   95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
            100   105

<210> 26
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Деиммунизированный VK2 '5

<400> 26

Asn Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Val Gly
1   5   10   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
            20   25   30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile
        35   40   45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
                85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100 105

<210> 27
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Деиммунизированный VK3 '5

<400> 27

Asn Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
            20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile
        35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
                85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100 105

<210> 28
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Деиммунизированный VK4 '5

<400> 28

Asn Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 29
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Деиммунизированный VK DI '5

<400> 29

Asn Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Lys Ser Met Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Arg Met Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Thr Gln Ser Pro Lys Met Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Val Asp Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105

<210> 30
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Деиммунизированный VH DI '5

<400> 30

Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Гуманизированный RHA '5

<400> 31

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Gly Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
    50   55   60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65   70   75   80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85   90   95

Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
            100   105   110

Thr Val Ser Ser
        115

<210> 32
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Гуманизированный RHB '5

<400> 32

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1   5   10   15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20   25   30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
    50   55   60

Ser Val Lys Gly Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65   70   75   80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85   90   95

Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
            100   105   110

Thr Val Ser Ser
        115

<210> 33
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Гуманизированный RHC '5

<400> 33

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 34
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Гуманизированный RHD '5

<400> 34

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
    50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85 90 95

Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
            100 105 110

Thr Val Ser Ser
        115

<210> 35
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Гуманизированный RHE '5

<400> 35

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
    50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85 90 95

Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
            100 105 110

Thr Val Ser Ser
        115

<210> 36
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Гуманизированный RHF '5

<400> 36

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 116
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Гуманизированный RHG '5

<400> 37

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Gln Ser Asn Asn Phe Ala Thr His Tyr Ala Glu
    50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Val Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85 90 95

Tyr Cys Thr Arg Arg Trp Asn Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
            100 105 110

Thr Val Ser Ser
        115

<210> 38
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Гуманизированный RKA '5

<400> 38

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
            20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
                85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100 105

<210> 39
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Гуманизированный RKB '5

<400> 39

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 40
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Гуманизированный RKC '5

<400> 40

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Met Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 41
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Гуманизированный RKD '5

<400> 41

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Met Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 42
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Гуманизированный RKE '5

<400> 42

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
    50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Asn Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
                85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100 105

<210> 43
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Гуманизированный RKF '5

<400> 43

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
            20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Met Leu Ile
        35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Asn Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
                85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100 105

<210> 44
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Анти-PSMA, Гуманизированный RKG '5

<400> 44

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Met Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Thr Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 45
<211> 5560
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 45
cgcggggcgc ggagtcggcg gggcctcgcg ggacgccggg cagtgcggag accgcggcgc 60

tgaggacgcg ggagccggga gcgcagccgc ggggtggagt tcagcctact ctttcttaga 120

tgtgaaagga aaggaagatc atttcatgcc ttgttgataa aggttcagac ttctgctgat 180

tcataaccat ttggctctga gctatgacaa gagaggaaac aaaaagttaa acaagcaagc 240

ctgccataag tgagaagcaa acttccttga taacatgctt ttgcgaagtg caggaaaatt 300

aaatgtgggc accaagaaag aggatggtga gagtacagcc cccacccccc gtccaaaggt 360

cttgcgttgt aaatgccacc accattgtcc agaagactca gtcaacaata tttgcagcac 420

agacggatat tgtttcacga tgatagaaga ggatgactct gggttgcctg tggtcacttc 480

tggttgccta ggactagaag gctcagattt tcagtgtcgg gacactccca ttcctcatca 540

aagaagatca attgaatgct gcacagaaag gaacgaatgt aataaagacc tacaccctac 600

actgcctcca ttgaaaaaca gagattttgt tgatggacct atacaccaca gggctttact 660

tatatctgtg actgtctgta gtttgctctt ggtccttatc atattatttt gttacttccg 720

gtataaaaga caagaaacca gacctcgata cagcattggg ttagaacagg atgaaactta 780

cattcctcct ggagaatccc tgagagactt aattgagcag tctcagagct caggaagtgg 840

atcaggcctc cctctgctgg tccaaaggac tatagctaag cagattcaga tggtgaaaca 900

gattggaaaa ggtcgctatg gggaagtttg gatgggaaag tggcgtggcg aaaaggtagc 960

tgtgaaagtg ttcttcacca cagaggaagc cagctggttc agagagacag aaatatatca 1020

gacagtgttg atgaggcatg aaaacatttt gggtttcatt gctgcagata tcaaagggac 1080

agggtcctgg acccagttgt acctaatcac agactatcat gaaaatggtt ccctttatga 1140

ttatctgaag tccaccaccc tagacgctaa atcaatgctg aagttagcct actcttctgt 1200

cagtggctta tgtcatttac acacagaaat ctttagtact caaggcaaac cagcaattgc 1260

ccatcgagat ctgaaaagta aaaacattct ggtgaagaaa aatggaactt gctgtattgc 1320

tgacctgggc ctggctgtta aatttattag tgatacaaat gaagttgaca taccacctaa 1380

cactcgagtt ggcaccaaac gctatatgcc tccagaagtg ttggacgaga gcttgaacag 1440

aaatcacttc cagtcttaca tcatggctga catgtatagt tttggcctca tcctttggga 1500

ggttgctagg agatgtgtat caggaggtat agtggaagaa taccagcttc cttatcatga 1560

cctagtgccc agtgacccct cttatgagga catgagggag attgtgtgca tcaagaagtt 1620

acgcccctca ttcccaaacc ggtggagcag tgatgagtgt ctaaggcaga tgggaaaact 1680

catgacagaa tgctgggctc acaatcctgc atcaaggctg acagccctgc gggttaagaa 1740

aacacttgcc aaaatgtcag agtcccagga cattaaactc tgataggaga ggaaaagtaa 1800

gcatctctgc agaaagccaa caggtactct tctgtttgtg ggcagagcaa aagacatcaa 1860

ataagcatcc acagtacaag ccttgaacat cgtcctgctt cccagtgggt tcagacctca 1920

cctctcaggg agcgacctgg gcaaagacag agaagctccc agaaggagag attgatccat 1980

gtctgtttgt aggacggaga aaccgcttgg gtaacttgtt caagatatga tgcatgttgc 2040

tttctaagaa agccctgtat tttgtgattg cctttttttt tttttaagat gctttcattt 2100

tgccaaaata aaacagataa tgtggatggt ttaagggtta tagtattata gtttaaataa 2160

taacaacaaa attcttccca ggaactctgc tggaaggtaa attaaaatac ttgtttttcc 2220

attggtaaaa tattgttgca ctctgtgaac caaaagacag tctaagttgg aggacataga 2280

acggaactca tcttaaacat actccccacc ccgtcttggc ctcctcagac cactttggcc 2340

atccctgcat ttggggccgc tatggtaatg tgaatgcact gggtacaaac accgcctgtc 2400

taggaccaca tttggaattc ctgcaggtgg ccttttgcag cttcaggcaa tatggaacaa 2460

atgaaggttt atgtgactct aatagaagta attgttgata ggtgttcttc agatccactt 2520

ctgtttctga ttgagttagg catctctttc atggtaaaac ccttttcatt aaacacaaag 2580

aaagcttttt tttttttttt tttttttttt ttttttaat gtgcagagga ttgacctgtg 2640

catgcttttg atctctcatt caaaggatca atattaaata aaattgtcat gagctgtgtt 2700

gaagacaggg tgctttcaaa tagaggtaat ttgctcttgt gttgtaagag gaacatgtca 2760

acaaagatag gaaatgaggg tgatcgtgca gatggcttgt atcttatata tgcaaaggag 2820

ccaatctcag aagcacaaag aaaaaagtgt gcatacctta ttttgtacag ataaagatga 2880

tgtctttttg ttattgtctg tctgttttgt atgtgtctga gataagggat agagaggaaa 2940

catccgtcag gctaatttaa ctacatttta ttttaaaaat agagaaacat aacctctaga 3000

tgggacagca gaggacagtt agtagaggcc acaaactgtt atgggctgct gtgttttgtt 3060

ctaaaatcaa tatggttgga gcatgtatat cttaggtgat catttcacat cttaggaatg 3120

cctactcatt ttattttatt ctagtgatgc tcaattcact atttaattta ttatattttc 3180

tcttctgtgg cacttataca aaatatctct tcacctactt agttctacag ggttttaact 3240

ttggagcaac atgaataaaa tcatcgagaa ggccaatatt gtttagcaac atgaatacaa 3300

tacagtttaa agttgtacac atcctgctca actttattca tatacatttc ctttctgtgg 3360

ttttcttttg cttcttagaa attctgttag tggttagtaa agaatttgaa agtactttct 3420

ccttgctgtt tttttttttt tttaagacat tcctcccaga atactccagg gggcagtgtt 3480

ttataacaca ttttccccac tgggtgattg aaggatggag gatttttgaa aatttgacag 3540

ctacatgaaa catgagaaaa cattttcctc acttctgaag tcggtttgca gctggtaact 3600

tgttcatcca gaaaacattc taaagcaatg agactttgtg agctgtgctt acagtttggg 3660

agaatcatga agattctttc tatattttgc atttacttcc cagtgcttca tagctgcatt 3720

ttgtttgtaa ctaagacaga agaatttcgt aatccttgaa attgaaaaaa aaaaaattgt 3780

gtttttaaag agtgaaaaca gttagaaaac aagtagaact gtaatcagaa cgctgcttca 3840

attgatatta aaaataacct caataataat gtaaaggttc ctttctcttg tgtcagttat 3900

attcttaggg atagcctaga aggaatatat ggttagaact aagtgtgact aatcatctga 3960

gccttgaaga gaaacttcag tgcctctaaa cagatcatct acaaaacaac aggtaaacat 4020

ttatgccagt taagtgggtc atgtttttgt ttcttgggtt tttcctaaat ttaagtgagg 4080

ttgggcttac cttgtagata aaattatgtt ttctttttgg taaatacttg aacgtggata 4140

acgtcaaatc agaatatttt gtgaggaggt gatgatttga aattaagcta gatttctagg 4200

gaggtgttgg ttccaatgaa ggatgggaag aaattaaaat agtcttcaaa cttcttcctt 4260

attatatttg gttgctttgg aaaagattgg tcctatcctc aatctaattt attcactatt 4320

aatattttaa aaacattcct gagatactta aaaagaccca cttagcgatt atagttgctc 4380

aatgaaacaa gaatttattt atgcatagat ttttctctgt atcttaccaa aatccacttt 4440

acttagataa cactaaattg ttcttaaaga ctactcattt cccaataatc ctttatgatt 4500

tcaaaatttc tagtggctca gaagtgaatt ttattttatt tgtctttcac ttgaataaat 4560

gagaacccag aaattaataa tgttgtttat tgcttactgt caggactatt tcaaagacta 4620

agaagagttt cttctaaccc ctccctctca aaggaatcct aaattattag ttgttagata 4680

agttttgtat gctaagatat tcaggtttat agtttatgta tgtgtgtata tatataaata 4740

tatatgtata tataaatatt atgttcagtt tggagtctgg cacaactcca ttatgtggat 4800

tagagagtaa gatattatgg atgataaagt actaaatgaa acataatatt tatttataaa 4860

agtgtgtaga ttgttaaatc acaaaaagag tgctatgacc attatgtatg aggaaacagg 4920

cctttgacct cctggaaagc actgctcaaa agtcattagt gcccattttt gaattcccca 4980

aacagaaagc ttcttagaaa acatgctgag attttattta cagggaattc tttgacacat 5040

ttcaattggt gtgtagtcaa gtatagcaag tacttaataa tgactgaatt tcatgttcct 5100

acagtcatac atattcatta gaagttttat gttgttggtc tgatctgatt cttctttgtt 5160

tgtgggtgga acggcactga gagaagtata gtttttttaaa cttgaacatg ttcagtagtt 5220

acattgcctt agaaaaccca gacacatagc agtggaaatg aaagaaatgg catcagaagt 5280

gacttaattt agcaattgtg attcctcttg taaaacaaaa caaaaaaaca atgccatatt 5340

ttttggagaa aagttggcaa tatagggggtt tcgttgtctg tttcacaaga agactcattt 5400

gttcttttgg gggaaccagt gccttacaga ttttgtatat actgtaatta ttcaggacta 5460

gggaacaaac aattgtattg tatttgttac agattgtata tggctttgtt ttaacattcc 5520

cctaaataaa atggcttcat tctccccttg gaaaaaaaca 5560

<210> 46
<211> 502
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 46

Met Leu Leu Arg Ser Ala Gly Lys Leu Asn Val Gly Thr Lys Lys Glu
1 5 10 15

Asp Gly Glu Ser Thr Ala Pro Thr Pro Arg Pro Lys Val Leu Arg Cys
20 25 30

Lys Cys His His His Cys Pro Glu Asp Ser Val Asn Asn Ile Cys Ser
35 40 45

Thr Asp Gly Tyr Cys Phe Thr Met Ile Glu Glu Asp Asp Ser Gly Leu
50 55 60

Pro Val Val Thr Ser Gly Cys Leu Gly Leu Glu Gly Ser Asp Phe Gln
65 70 75 80

Cys Arg Asp Thr Pro Ile Pro His Gln Arg Arg Ser Ile Glu Cys Cys
85 90 95

Thr Glu Arg Asn Glu Cys Asn Lys Asp Leu His Pro Thr Leu Pro Pro
100 105 110

Leu Lys Asn Arg Asp Phe Val Asp Gly Pro Ile His His Arg Ala Leu
115 120 125

Leu Ile Ser Val Thr Val Cys Ser Leu Leu Leu Val Leu Ile Ile Leu
130 135 140

Phe Cys Tyr Phe Arg Tyr Lys Arg Gln Glu Thr Arg Pro Arg Tyr Ser
145 150 155 160

Ile Gly Leu Glu Gln Asp Glu Thr Tyr Ile Pro Pro Gly Glu Ser Leu
165 170 175

Arg Asp Leu Ile Glu Gln Ser Gln Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Leu
180 185 190

Pro Leu Leu Val Gln Arg Thr Ile Ala Lys Gln Ile Gln Met Val Lys
195 200 205

Gln Ile Gly Lys Gly Arg Tyr Gly Glu Val Trp Met Gly Lys Trp Arg
210 215 220

Gly Glu Lys Val Ala Val Lys Val Phe Phe Thr Thr Glu Glu Ala Ser
225 230 235 240

Trp Phe Arg Glu Thr Glu Ile Tyr Gln Thr Val Leu Met Arg His Glu
245 250 255

Asn Ile Leu Gly Phe Ile Ala Ala Asp Ile Lys Gly Thr Gly Ser Trp
260 265 270

Thr Gln Leu Tyr Leu Ile Thr Asp Tyr His Glu Asn Gly Ser Leu Tyr
275 280 285

Asp Tyr Leu Lys Ser Thr Thr Leu Asp Ala Lys Ser Met Leu Lys Leu
290 295 300

Ala Tyr Ser Ser Val Ser Gly Leu Cys His Leu His Thr Glu Ile Phe
305 310 315 320

Ser Thr Gln Gly Lys Pro Ala Ile Ala His Arg Asp Leu Lys Ser Lys
325 330 335

Asn Ile Leu Val Lys Lys Asn Gly Thr Cys Cys Ile Ala Asp Leu Gly
340 345 350

Leu Ala Val Lys Phe Ile Ser Asp Thr Asn Glu Val Asp Ile Pro Pro
355 360 365

Asn Thr Arg Val Gly Thr Lys Arg Tyr Met Pro Pro Glu Val Leu Asp
370 375 380

Glu Ser Leu Asn Arg Asn His Phe Gln Ser Tyr Ile Met Ala Asp Met
385 390 395 400

Tyr Ser Phe Gly Leu Ile Leu Trp Glu Val Ala Arg Arg Cys Val Ser
405 410 415

Gly Gly Ile Val Glu Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr His Asp Leu Val Pro
420 425 430

Ser Asp Pro Ser Tyr Glu Asp Met Arg Glu Ile Val Cys Ile Lys Lys
435 440 445

Leu Arg Pro Ser Phe Pro Asn Arg Trp Ser Ser Asp Glu Cys Leu Arg
450 455 460

Gln Met Gly Lys Leu Met Thr Glu Cys Trp Ala His Asn Pro Ala Ser
465 470 475 480

Arg Leu Thr Ala Leu Arg Val Lys Lys Thr Leu Ala Lys Met Ser Glu
485 490 495

Ser Gln Asp Ile Lys Leu
500

<210> 47
<211> 4543
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 47
cggcgggcgg cgcgcacact gctcgctggg ccgcggctcc cgggtgtccc aggcccggcc 60

ggtgcgcaga gcatggcggg tgcgggcccg aagcggcgcg cgctagcggc gccggcggcc 120

gaggagaagg aagaggcgcg ggagaagatg ctggccgcca agagcgcgga cggctcggcg 180

ccggcaggcg agggcgaggg cgtgaccctg cagcggaaca tcacgctgct caacggcgtg 240

gccatcatcg tggggaccat tatcggctcg ggcatcttcg tgacgcccac gggcgtgctc 300

aaggaggcag gctcgccggg gctggcgctg gtggtgtggg ccgcgtgcgg cgtcttctcc 360

atcgtgggcg cgctctgcta cgcggagctc ggcaccacca tctccaaatc gggcggcgac 420

tacgcctaca tgctggaggt ctacggctcg ctgcccgcct tcctcaagct ctggatcgag 480

ctgctcatca tccggccttc atcgcagtac atcgtggccc tggtcttcgc cacctacctg 540

ctcaagccgc tcttccccac ctgcccggtg cccgaggagg cagccaagct cgtggcctgc 600

ctctgcgtgc tgctgctcac ggccgtgaac tgctacagcg tgaaggccgc cacccgggtc 660

caggatgcct ttgccgccgc caagctcctg gccctggccc tgatcatcct gctgggcttc 720

gtccagatcg ggaagggtga tgtgtccaat ctagatccca acttctcatt tgaaggcacc 780

aaactggatg tggggaacat tgtgctggca ttatacagcg gcctctttgc ctatggagga 840

tggaattact tgaatttcgt cacagaggaa atgatcaacc cctacagaaa cctgcccctg 900

gccatcatca tctccctgcc catcgtgacg ctggtgtacg tgctgaccaa cctggcctac 960

ttcaccaccc tgtccaccga gcagatgctg tcgtccgagg ccgtggccgt ggacttcggg 1020

aactatcacc tgggcgtcat gtcctggatc atccccgtct tcgtgggcct gtcctgcttc 1080

ggctccgtca atgggtccct gttcacatcc tccaggctct tcttcgtggg gtcccgggaa 1140

ggccacctgc cctccatcct ctccatgatc cacccacagc tcctcacccc cgtgccgtcc 1200

ctcgtgttca cgtgtgtgat gacgctgctc tacgccttct ccaaggacat cttctccgtc 1260

atcaacttct tcagcttctt caactggctc tgcgtggccc tggccatcat cggcatgatc 1320

tggctgcgcc acagaaagcc tgagcttgag cggcccatca aggtgaacct ggccctgcct 1380

gtgttcttca tcctggcctg cctcttcctg atcgccgtct ccttctggaa gacacccgtg 1440

gagtgtggca tcggcttcac catcatcctc agcgggctgc ccgtctactt cttcggggtc 1500

tggtggaaaa acaagcccaa gtggctcctc cagggcatct tctccacgac cgtcctgtgt 1560

cagaagctca tgcaggtggt cccccaggag acatagccag gaggccgagt ggctgccgga 1620

ggagcatgcg cagaggccag ttaaagtaga tcacctcctc gaacccactc cggttccccg 1680

caacccacag ctcagctgcc catcccagtc cctcgccgtc cctcccaggt cgggcagtgg 1740

aggctgctgt gaaaactctg gtacgaatct catccctcaa ctgagggcca gggacccagg 1800

tgtgcctgtg ctcctgccca ggagcagctt ttggtctcct tgggcccttt ttcccttccc 1860

tcctttgttt acttatatat atattttttt taaacttaaa ttttgggtca acttgacacc 1920

actaagatga ttttttaagg agctggggga aggcaggagc cttcctttct cctgccccaa 1980

gggcccagac cctgggcaaa cagagctact gagacttgga acctcattgc taccacagac 2040

ttgcactgaa gccggacagc tgcccagaca catgggcttg tgacattcgt gaaaaccaac 2100

cctgtgggct tatgtctctg ccttagggtt tgcagagtgg aaactcagcc gtagggtggc 2160

actgggaggg ggtgggggat ctgggcaagg tgggtgattc ctcccaggag gtgcttgagg 2220

ccccgatgga ctcctgacca taatcctagc cccgagacac catcctgagc cagggaacag 2280

ccccagggtt ggggggtgcc ggcatctccc ctagctcacc aggcctggcc tctgggcagt 2340

gtggcctctt ggctatttct gtgtccagtt ttggaggctg agttctggtt catgcagaca 2400

aagccctgtc cttcagtctt ctagaaacag agacaagaaa ggcagacaca ccgcggccag 2460

gcacccatgt gggcgcccac cctgggctcc acacagcagt gtcccctgcc ccagaggtcg 2520

cagctaccct cagcctccaa tgcattggcc tctgtaccgc ccggcagccc cttctggccg 2580

gtgctgggtt cccactcccg gcctaggcac ctccccgctc tccctgtcac gctcatgtcc 2640

tgtcctggtc ctgatgcccg ttgtctagga gacagagcca agcactgctc acgtctctgc 2700

cgcctgcgtt tggaggcccc tgggctctca cccagtcccc acccgcctgc agagagggaa 2760

ctagggcacc ccttgtttct gttgttcccg tgaatttttt tcgctatggg aggcagccga 2820

ggcctggcca atgcggccca ctttcctgag ctgtcgctgc ctccatggca gcagccaggg 2880

acccccagaa caagaagacc ccgcaggatc cctcctgagc tcgggggct ctgccttctc 2940

aggccccggg cttcccttct ccccagccag aggtggagcc aagtggtcca gcgtcactcc 3000

agtgctcagc tgtggctgga ggagctggcc tgtggcacag ccctgagtgt cccaagccgg 3060

gagccaacga agccggacac ggcttcactg accagcggct gctcaagccg caagctctca 3120

gcaagtgccc agtggagcct gccgcccccg cctgggcacc gggacccccct caccatccag 3180

tgggcccgga gaaacctgat gaacagtttg gggactcagg accagatgtc cgtctctctt 3240

gcttgaggaa tgaagacctt tattcacccc tgccccgttg cttcccgctg cacatggaca 3300

gacttcacag cgtctgctca taggacctgc atccttcctg gggacgaatt ccactcgtcc 3360

aagggacagc ccacggtctg gaggccgagg accaccagca ggcaggtgga ctgactgtgt 3420

tgggcaagac ctcttccctc tgggcctgtt ctcttggctg caaataagga cagcagctgg 3480

tgccccacct gcctggtgca ttgctgtgtg aatccaggag gcagtggaca tcgtaggcag 3540

ccacggcccc gggtccagga gaagtgctcc ctggaggcac gcaccactgc ttcccactgg 3600

ggccggcggg gcccacgcac gacgtcagcc tcttaccttc ccgcctcggc taggggtcct 3660

cgggatgccg ttctgttcca acctcctgct ctgggacgtg gacatgcctc aaggatacag 3720

ggagccggcg gcctctcgac ggcacgcact tgcctgttgg ctgctgcggc tgtgggcgag 3780

catgggggct gccagcgtct gttgtggaaa gtagctgcta gtgaaatggc tggggccgct 3840

ggggtccgtc ttcacactgc gcaggtctct tctgggcgtc tgagctgggg tgggagctcc 3900

tccgcagaag gttggtgggg ggtccagtct gtgatccttg gtgctgtgtg ccccactcca 3960

gcctggggac cccacttcag aaggtagggg ccgtgtcccg cggtgctgac tgaggcctgc 4020

ttccccctcc ccctcctgct gtgctggaat tccacaggga ccagggccac cgcaggggac 4080

tgtctcagaa gacttgattt ttccgtccct ttttctccac actccactga caaacgtccc 4140

cagcggtttc cacttgtggg cttcaggtgt tttcaagcac aacccaccac aacaagcaag 4200

tgcattttca gtcgttgtgc ttttttgttt tgtgctaacg tcttactaat ttaaagatgc 4260

tgtcggcacc atgtttattt atttccagtg gtcatgctca gccttgctgc tctgcgtggc 4320

gcaggtgcca tgcctgctcc ctgtctgtgt cccagccacg cagggccatc cactgtgacg 4380

tcggccgacc aggctggaca ccctctgccg agtaatgacg tgtgtggctg ggaccttctt 4440

tattctgtgt taatggctaa cctgttacac tgggctgggt tgggtagggt gttctggctt 4500

ttttgtgggg tttttatttt taaagaaaca ctcaatcatc cta 4543

<210> 48
<211> 507
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 48

Met Ala Gly Ala Gly Pro Lys Arg Arg Ala Leu Ala Ala Pro Ala Ala
1 5 10 15

Glu Glu Lys Glu Glu Ala Arg Glu Lys Met Leu Ala Ala Lys Ser Ala
20 25 30

Asp Gly Ser Ala Pro Ala Gly Glu Gly Glu Gly Val Thr Leu Gln Arg
35 40 45

Asn Ile Thr Leu Leu Asn Gly Val Ala Ile Ile Val Gly Thr Ile Ile
50 55 60

Gly Ser Gly Ile Phe Val Thr Pro Thr Gly Val Leu Lys Glu Ala Gly
65 70 75 80

Ser Pro Gly Leu Ala Leu Val Val Trp Ala Ala Cys Gly Val Phe Ser
85 90 95

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

Ser Gly Gly Asp Tyr Ala Tyr Met Leu Glu Val Tyr Gly Ser Leu Pro
115 120 125

Ala Phe Leu Lys Leu Trp Ile Glu Leu Leu Ile Ile Arg Pro Ser Ser
130 135 140

Gln Tyr Ile Val Ala Leu Val Phe Ala Thr Tyr Leu Leu Lys Pro Leu
145 150 155 160

Phe Pro Thr Cys Pro Val Pro Glu Glu Ala Ala Lys Leu Val Ala Cys
165 170 175

Leu Cys Val Leu Leu Leu Thr Ala Val Asn Cys Tyr Ser Val Lys Ala
180 185 190

Ala Thr Arg Val Gln Asp Ala Phe Ala Ala Ala Lys Leu Leu Ala Leu
195 200 205

Ala Leu Ile Ile Leu Leu Gly Phe Val Gln Ile Gly Lys Gly Asp Val
210 215 220

Ser Asn Leu Asp Pro Asn Phe Ser Phe Glu Gly Thr Lys Leu Asp Val
225 230 235 240

Gly Asn Ile Val Leu Ala Leu Tyr Ser Gly Leu Phe Ala Tyr Gly Gly
245 250 255

Trp Asn Tyr Leu Asn Phe Val Thr Glu Glu Met Ile Asn Pro Tyr Arg
260 265 270

Asn Leu Pro Leu Ala Ile Ile Ile Ser Leu Pro Ile Val Thr Leu Val
275 280 285

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

Met Leu Ser Ser Glu Ala Val Ala Val Asp Phe Gly Asn Tyr His Leu
305 310 315 320

Gly Val Met Ser Trp Ile Ile Pro Val Phe Val Gly Leu Ser Cys Phe
325 330 335

Gly Ser Val Asn Gly Ser Leu Phe Thr Ser Ser Arg Leu Phe Phe Val
340 345 350

Gly Ser Arg Glu Gly His Leu Pro Ser Ile Leu Ser Met Ile His Pro
355 360 365

Gln Leu Leu Thr Pro Val Pro Ser Leu Val Phe Thr Cys Val Met Thr
370 375 380

Leu Leu Tyr Ala Phe Ser Lys Asp Ile Phe Ser Val Ile Asn Phe Phe
385 390 395 400

Ser Phe Phe Asn Trp Leu Cys Val Ala Leu Ala Ile Ile Gly Met Ile
405 410 415

Trp Leu Arg His Arg Lys Pro Glu Leu Glu Arg Pro Ile Lys Val Asn
420 425 430

Leu Ala Leu Pro Val Phe Phe Ile Leu Ala Cys Leu Phe Leu Ile Ala
435 440 445

Val Ser Phe Trp Lys Thr Pro Val Glu Cys Gly Ile Gly Phe Thr Ile
450 455 460

Ile Leu Ser Gly Leu Pro Val Tyr Phe Phe Gly Val Trp Trp Lys Asn
465 470 475 480

Lys Pro Lys Trp Leu Leu Gln Gly Ile Phe Ser Thr Thr Val Leu Cys
485 490 495

Gln Lys Leu Met Gln Val Val Pro Gln Glu Thr
500 505

<210> 49
<211> 1330
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 49
gcggacgcgg ggcgccagca ggtggcgctg gacgcgcaac ggacaaggag gcggggcctg 60

cagctggctt ggaggctccg cgctctggag gctcaggcgc cgcgtggggc ccgcacctct 120

gggcagcagc ggcagccgag actcacggtc aagctaaggc gaagagtggg tggctgaagc 180

catactattt tatagaatta atggaaagca gaaaagacat cacaaaccaa gaagaacttt 240

ggaaaatgaa gcctaggaga aatttagaag aagacgatta tttgcataag gacacgggag 300

agaccagcat gctaaaaaga cctgtgcttt tgcatttgca ccaaacagcc catgctgatg 360

aatttgactg cccttcagaa cttcagcaca cacaggaact ctttccacag tggcacttgc 420

caattaaaat agctgctatt atagcatctc tgacttttct ttacactctt ctgagggaag 480

taattcaccc tttagcaact tcccatcaac aatatttta taaaattcca atcctggtca 540

tcaacaaagt cttgccaatg gtttccatca ctctcttggc attggtttac ctgccaggtg 600

tgatagcagc aattgtccaa cttcataatg gaaccaagta taagaagttt ccacattggt 660

tggataagtg gatgttaaca agaaagcagt ttgggcttct cagtttcttt tttgctgtac 720

tgcatgcaat ttatagtctg tcttacccaa tgaggcgatc ctacagatac aagttgctaa 780

actgggcata tcaacaggtc caacaaaata aagaagatgc ctggattgag catgatgttt 840

ggagaatgga gatttatgtg tctctgggaa ttgtgggatt ggcaatactg gctctgttgg 900

ctgtgacatc tattccatct gtgagtgact ctttgacatg gagagaattt cactatattc 960

agagcaagct aggaattgtt tcccttctac tgggcacaat acacgcattg atttttgcct 1020

ggaataagtg gatagatata aaacaatttg tatggtatac acctccaact tttatgatag 1080

ctgttttcct tccaattgtt gtcctgatat ttaaaagcat actattcctg ccatgcttga 1140

ggaagaagat actgaagatt agacatggtt gggaagacgt caccaaaatt aacaaaactg 1200

agatatgttc ccagttgtag aattactgtt tacacacatt tttgttcaat attgatatat 1260

tttatcacca acatttcaag tttgtatttg ttaataaaat gattattcaa ggaaaaaaaa 1320

aaaaaaaaaa 1330

<210> 50
<211> 339
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 50

Met Glu Ser Arg Lys Asp Ile Thr Asn Gln Glu Glu Leu Trp Lys Met
1 5 10 15

Lys Pro Arg Arg Asn Leu Glu Glu Asp Asp Tyr Leu His Lys Asp Thr
20 25 30

Gly Glu Thr Ser Met Leu Lys Arg Pro Val Leu Leu His Leu His Gln
35 40 45

Thr Ala His Ala Asp Glu Phe Asp Cys Pro Ser Glu Leu Gln His Thr
50 55 60

Gln Glu Leu Phe Pro Gln Trp His Leu Pro Ile Lys Ile Ala Ala Ile
65 70 75 80

Ile Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Arg Glu Val Ile His
85 90 95

Pro Leu Ala Thr Ser His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Leu
100 105 110

Val Ile Asn Lys Val Leu Pro Met Val Ser Ile Thr Leu Leu Ala Leu
115 120 125

Val Tyr Leu Pro Gly Val Ile Ala Ala Ile Val Gln Leu His Asn Gly
130 135 140

Thr Lys Tyr Lys Lys Phe Pro His Trp Leu Asp Lys Trp Met Leu Thr
145 150 155 160

Arg Lys Gln Phe Gly Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Val Leu His Ala
165 170 175

Ile Tyr Ser Leu Ser Tyr Pro Met Arg Arg Ser Tyr Arg Tyr Lys Leu
180 185 190

Leu Asn Trp Ala Tyr Gln Gln Val Gln Gln Asn Lys Glu Asp Ala Trp
195 200 205

Ile Glu His Asp Val Trp Arg Met Glu Ile Tyr Val Ser Leu Gly Ile
210 215 220

Val Gly Leu Ala Ile Leu Ala Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro Ser
225 230 235 240

Val Ser Asp Ser Leu Thr Trp Arg Glu Phe His Tyr Ile Gln Ser Lys
245 250 255

Leu Gly Ile Val Ser Leu Leu Leu Gly Thr Ile His Ala Leu Ile Phe
260 265 270

Ala Trp Asn Lys Trp Ile Asp Ile Lys Gln Phe Val Trp Tyr Thr Pro
275 280 285

Pro Thr Phe Met Ile Ala Val Phe Leu Pro Ile Val Val Leu Ile Phe
290 295 300

Lys Ser Ile Leu Phe Leu Pro Cys Leu Arg Lys Lys Ile Leu Lys Ile
305 310 315 320

Arg His Gly Trp Glu Asp Val Thr Lys Ile Asn Lys Thr Glu Ile Cys
325 330 335

Ser Gln Leu

<210> 51
<211> 21112
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 51
cctgtgactt ctcttctcac ccctggcctg gtgataacca cagacaggat gggcataagc 60

agagaacctg gaaccagttc cacttcaaat ttgagcagca cctcccatga gagactgacc 120

actttggaag acactgtaga tacagaagcc atgcagcctt ccacacacac agcagtgacc 180

aacgtgagga cctccatttc tggacatgaa tcacaatctt ctgtcctatc tgactcagag 240

acacccaaag ccacatctcc aatgggtacc acctacacca tgggggaaac gagtgtttcc 300

atatccactt ctgacttctt tgagaccagc agaattcaga tagaaccaac atcctccctg 360

acttctggat tgagggagac cagcagctct gagaggatca gctcagccac agagggaagc 420

actgtccttt ctgaagtgcc cagtggtgct accactgagg tctccaggac agaagtgata 480

tcctctaggg gaacatccat gtcagggcct gatcagttca ccatatcacc agacatctct 540

actgaagcga tcaccaggct ttctacttcc cccattatga cagaatcagc agaaagtgcc 600

atcactattg agacaggttc tcctggggct acatcagagg gtaccctcac cttggacacc 660

tcaacaacaa ccttttggtc agggacccac tcaactgcat ctccaggatt ttcacactca 720

gagatgacca ctcttatgag tagaactcct ggagatgtgc catggccgag ccttccctct 780

gtggaagaag ccagctctgt ctcttcctca ctgtcttcac ctgccatgac ctcaacttct 840

tttttctcca cattaccaga gagcatctcc tcctctcctc atcctgtgac tgcacttctc 900

acccttggcc cagtgaagac cacagacatg ttgcgcacaa gctcagaacc tgaaaccagt 960

tcacctccaa atttgagcag cacctcagct gaaatattag ccacgtctga agtcaccaaa 1020

gatagagaga aaattcatcc ctcctcaaac acacctgtag tcaatgtagg gactgtgatt 1080

tataaacatc tatccccttc ctctgttttg gctgacttag tgacaacaaa acccacatct 1140

ccaatggcta ccacctccac tctggggaat acaagtgttt ccacatcaac tcctgccttc 1200

ccagaaacta tgatgacaca gccaacttcc tccctgactt ctggattaag ggagatcagt 1260

acctctcaag agaccagctc agcaacagag agaagtgctt ctctttctgg aatgcccact 1320

ggtgctacta ctaaggtctc cagaacagaa gccctctcct taggcagaac atccacccca 1380

ggtcctgctc aatccacaat atcaccagaa atctccacgg aaaccatcac tagaatttct 1440

actcccctca ccacgacagg atcagcagaa atgaccatca cccccaaaac aggtcattct 1500

ggggcatcct cacaaggtac ctttaccttg gacacatcaa gcagagcctc ctggccagga 1560

actcactcag ctgcaactca cagatctcca cactcaggga tgaccactcc tatgagcaga 1620

ggtcctgagg atgtgtcatg gccaagccgc ccatcagtgg aaaaaactag ccctccatct 1680

tccctggtgt ctttatctgc agtaacctca ccttcgccac tttattccac accatctgag 1740

agtagccact cgtctcctct ccgggtgact tctcttttca cccctgtcat gatgaagacc 1800

acagacatgt tggacacaag cttggaacct gtgaccactt cacctcccag tatgaatatc 1860

acctcagatg agagtctggc cacttctaaa gccaccatgg agacagaggc aattcagctt 1920

tcagaaaaca cagctgtgac tcagatgggc accatcagtg ctagacaaga attctattcc 1980

tcttatccag gcctcccaga gccatccaaa gtgacatctc cagtggtcac ctcttccacc 2040

ataaaagaca ttgtttctac aaccatacct gcttcctctg agataacaag aattgagatg 2100

gagtcaacat ccaccctgac ccccacacca agggagacca gcacctccca ggagatccac 2160

tcagccacaa agccaagcac tgttccttac aaggcactca ctagtgccac gattgaggac 2220

tccatgacac aagtcatgtc ctctagcaga ggacctagcc ctgatcagtc cacaatgtca 2280

caagacatat ccactgaagt gatcaccagg ctctctacct cccccatcaa gacagaatct 2340

acagaaatga ccattaccac ccaaacaggt tctcctgggg ctacatcaag gggtaccctt 2400

accttggaca cttcaacaac ttttatgtca gggacccatt caactgcatc tcaaggattt 2460

tcacactcac agatgaccgc tcttatgagt agaactcctg gagaggtgcc atggctaagc 2520

catccctctg tggaagaagc cagctctgcc tctttctcac tgtcttcacc tgtcatgacc 2580

tcatcttctc ccgtttcttc cacattacca gacagcatcc actcttcttc gcttcctgtg 2640

acatcacttc tcacctcagg gctggtgaag accacagagc tgttgggcac aagctcagaa 2700

cctgaaacca gttcaccccc aaatttgagc agcacctcag ctgaaatact ggccaccact 2760

gaagtcacta cagatacaga gaaactggag atgaccaatg tggtaacctc aggttataca 2820

catgaatctc cttcctctgt cctagctgac tcagtgacaa caaaggccac atcttcaatg 2880

ggtatcacct accccacagg agatacaaat gttctcacat caacccctgc cttctctgac 2940

accagtagga ttcaaacaaa gtcaaagctc tcactgactc ctgggttgat ggagaccagc 3000

atctctgaag agaccagctc tgccacagaa aaaagcactg tcctttctag tgtgcccact 3060

ggtgctacta ctgaggtctc caggacagaa gccatctctt ctagcagaac atccatccca 3120

ggccctgctc aatccacaat gtcatcagac acctccatgg aaaccatcac tagaatttct 3180

acccccctca caaggaaaga atcaacagac atggccatca cccccaaaac aggtccttct 3240

ggggctacct cgcagggtac ctttaccttg gactcatcaa gcacagcctc ctggccagga 3300

actcactcag ctacaactca gagatttcca cggtcagtgg tgacaactcc tatgagcaga 3360

ggtcctgagg atgtgtcatg gccaagcccg ctgtctgtgg aaaaaaacag ccctccatct 3420

tccctggtat cttcatcttc agtaacctca ccttcgccac tttattccac accatctggg 3480

agtagccact cctctcctgt ccctgtcact tctcttttca cctctatcat gatgaaggcc 3540

acagacatgt tggatgcaag tttggaacct gagaccactt cagctcccaa tatgaatatc 3600

acctcagatg agagtctggc cgcttctaaa gccaccacgg agacagaggc aattcacgtt 3660

tttgaaaata cagcagcgtc ccatgtggaa accaccagtg ctacagagga actctattcc 3720

tcttccccag gcttctcaga gccaacaaaa gtgatatctc cagtggtcac ctcttcctct 3780

ataagagaca acatggtttc cacaacaatg cctggctcct ctggcattac aaggattgag 3840

atagagtcaa tgtcatctct gacccctgga ctgagggaga ccagaacctc ccaggacatc 3900

acctcatcca cagagacaag cactgtcctt tacaagatgc cctctggtgc cactcctgag 3960

gtctccagga cagaagttat gccctctagc agaacatcca ttcctggccc tgctcagtcc 4020

acaatgtcac tagacatctc cgatgaagtt gtcaccaggc tgtctacctc tcccatcatg 4080

acagaatctg cagaaataac catcaccacc caaacaggtt attctctggc tacatcccag 4140

gttacccttc ccttgggcac ctcaatgacc tttttgtcag ggacccactc aactatgtct 4200

caaggacttt cacactcaga gatgaccaat cttatgagca ggggtcctga aagtctgtca 4260

tggacgagcc ctcgctttgt ggaaacaact agatcttcct cttctctgac atcattacct 4320

ctcacgacct cactttctcc tgtgtcctcc acattactag acagtagccc ctcctctcct 4380

cttcctgtga cttcacttat cctcccaggc ctggtgaaga ctacagaagt gttggataca 4440

agctcagagc ctaaaaccag ttcatctcca aatttgagca gcacctcagt tgaaataccg 4500

gccacctctg aaatcatgac agatacagag aaaattcatc cttcctcaaa cacagcggtg 4560

gccaaagtga ggacctccag ttctgttcat gaatctcatt cctctgtcct agctgactca 4620

gaaacaacca taaccatacc ttcaatgggt atcacctccg ctgtggagga taccactgtt 4680

ttcacatcaa atcctgcctt ctctgagact aggaggattc cgacagagcc aacattctca 4740

ttgactcctg gattcaggga gactagcacc tctgaagaga ccacctcaat cacagaaaca 4800

agtgcagtcc tttttggagt gcccactagt gctactactg aagtctccat gacagaaata 4860

atgtcctcta atagaacaca catccctgac tctgatcagt ccacgatgtc tccagacatc 4920

atcactgaag tgatcaccag gctctcttcc tcatccatga tgtcagaatc aacacaaatg 4980

accatcacca cccaaaaaag ttctcctggg gctacagcac agagtactct taccttggcc 5040

acaacaacag ccccccttggc aaggacccac tcaactgttc ctcctagatt tttacactca 5100

gagatgacaa ctcttatgag taggagtcct gaaaatccat catggaagag ctctcccttt 5160

gtggaaaaaa ctagctcttc atcttctctg ttgtccttac ctgtcacgac ctcaccttct 5220

gtttcttcca cattaccgca gagtatccct tcctcctctt tttctgtgac ttcactcctc 5280

accccaggca tggtgaagac tacagacaca agcacagaac ctggaaccag tttatctcca 5340

aatctgagtg gcacctcagt tgaaatactg gctgcctctg aagtcaccac agatacagag 5400

aaaattcatc cttcttcaag catggcagtg accaatgtgg gaaccaccag ttctggacat 5460

gaactatatt cctctgtttc aatccactcg gagccatcca aggctacata cccagtgggt 5520

actccctctt ccatggctga aacctctatt tccacatcaa tgcctgctaa ttttgagacc 5580

acaggatttg aggctgagcc attttctcat ttgacttctg gacttaggaa gaccaacatg 5640

tccctggaca ccagctcagt cacaccaaca aatacacctt cttctcctgg gtccactcac 5700

cttttacaga gttccaagac tgatttcacc tcttctgcaa aaacatcatc cccagactgg 5760

cctccagcct cacagtatac tgaaattcca gtggacataa tcaccccctt taatgcttct 5820

ccatctatta cggagtccac tgggataacc tccttcccag aatccaggtt tactatgtct 5880

gtaacagaaa gtactcatca tctgagtaca gatttgctgc cttcagctga gactatttcc 5940

actggcacag tgatgccttc tctatcagag gccatgactt catttgccac cactggagtt 6000

ccacgagcca tctcaggttc aggtagtcca ttctctagga cagagtcagg ccctggggat 6060

gctactctgt ccaccattgc agagagcctg ccttcatcca ctcctgtgcc attctcctct 6120

tcaaccttca ctaccactga ttcttcaacc atcccagccc tccatgagat aacttcctct 6180

tcagctaccc catatagagt ggacaccagt cttgggacag agagcagcac tactgaagga 6240

cgcttggtta tggtcagtac tttggacact tcaagccaac caggcaggac atcttcatca 6300

cccattttgg ataccagaat gacagagagc gttgagctgg gaacagtgac aagtgcttat 6360

caagttcctt cactctcaac acggttgaca agaactgatg gcattatgga acacatcaca 6420

aaaataccca atgaagcagc acacagaggt accataagac cagtcaaagg ccctcagaca 6480

tccacttcgc ctgccagtcc taaaggacta cacacaggag ggacaaaaag aatggagacc 6540

accaccacag ctctgaagac caccaccaca gctctgaaga ccacttccag agccaccttg 6600

accaccagtg tctatactcc cactttggga acactgactc ccctcaatgc atcaatgcaa 6660

atggccagca caatccccac agaaatgatg atcacaaccc catatgtttt ccctgatgtt 6720

ccagaaacga catcctcatt ggctaccagc ctgggagcag aaaccagcac agctcttccc 6780

aggacaaccc catctgtttt caatagagaa tcagagacca cagcctcact ggtctctcgt 6840

tctggggcag agagaagtcc ggttattcaa actctagatg tttcttctag tgagccagat 6900

acaacagctt catgggttat ccatcctgca gagaccatcc caactgtttc caagacaacc 6960

cccaattttt tccacagtga attagacact gtatcttcca cagccaccag tcatggggca 7020

gacgtcagct cagccattcc aacaaatatc tcacctagtg aactagatgc actgacccca 7080

ctggtcacta tttcggggac agatactagt acaacattcc caacactgac taagtcccca 7140

catgaaacag agacaagaac cacatggctc actcatcctg cagagaccag ctcaactatt 7200

cccagaacaa tccccaattt ttctcatcat gaatcagatg ccacaccttc aatagccacc 7260

agtcctgggg cagaaaccag ttcagctatt ccaattatga ctgtctcacc tggtgcagaa 7320

gatctggtga cctcacaggt cactagttct ggcacagaca gaaatatgac tattccaact 7380

ttgactcttt ctcctggtga accaaagacc atagcctcat tagtcaccca tcctgaagca 7440

cagacaagtt cggccattcc aacttcaact atctcgcctg ctgtatcacg gttggtgacc 7500

tcaatggtca ccagtttggc ggcaaagaca agtacaacta atcgagctct gacaaactcc 7560

cctggtgaac cagctacaac agtttcattg gtcacgcatt ctgcacagac cagcccaaca 7620

gttccctgga caacttccat ttttttccat agtaaatcag acaccacacc ttcaatgacc 7680

accagtcatg gggcagaatc cagttcagct gttccaactc caactgtttc aactgaggta 7740

ccaggagtag tgaccccttt ggtcaccagt tctagggcag tgatcagtac aactattcca 7800

attctgactc tttctcctgg tgaaccagag accacacctt caatggccac cagtcatggg 7860

gaagaagcca gttctgctat tccaactcca actgtttcac ctggggtacc aggagtggtg 7920

acctctctgg tcactagttc tagggcagtg actagtacaa ctattccaat tctgactttt 7980

tctcttggtg aaccagagac cacaccttca atggccacca gtcatgggac agaagctggc 8040

tcagctgttc caactgtttt acctgaggta ccaggaatgg tgacctctct ggttgctagt 8100

tctagggcag taaccagtac aactcttcca actctgactc tttctcctgg tgaaccagag 8160

accacacctt caatggccac cagtcatggg gcagaagcca gctcaactgt tccaactgtt 8220

tcacctgagg taccaggagt ggtgacctct ctggtcacta gttctagtgg agtaaacagt 8280

acaagtattc caactctgat tctttctcct ggtgaactag aaaccacacc ttcaatggcc 8340

accagtcatg gggcagaagc cagctcagct gttccaactc caactgtttc acctggggta 8400

tcaggagtgg tgacccctct ggtcactagt tccagggcag tgaccagtac aactattcca 8460

attctaactc tttcttctag tgagccagag accacacctt caatggccac cagtcatggg 8520

gtagaagcca gctcagctgt tctaactgtt tcacctgagg taccaggaat ggtgaccttt 8580

ctggtcacta gttctagagc agtaaccagt acaactattc caactctgac tatttcttct 8640

gatgaaccag agaccacaac ttcattggtc acccattctg aggcaaagat gatttcagcc 8700

attccaactt taggtgtctc ccctactgta caagggctgg tgacttcact ggtcactagt 8760

tctgggtcag agaccagtgc gttttcaaat ctaactgttg cctcaagtca accagagacc 8820

atagactcat gggtcgctca tcctgggaca gaagcaagtt ctgttgttcc aactttgact 8880

gtctccactg gtgagccgtt tacaaatatc tcattggtca cccatcctgc agagagtagc 8940

tcaactcttc ccaggacaac ctcaaggttt tcccacagtg aattagacac tatgccttct 9000

acagtcacca gtcctgaggc agaatccagc tcagccattt caacaactat ttcacctggt 9060

ataccaggtg tgctgacatc actggtcact agctctggga gagacatcag tgcaactttt 9120

ccaacagtgc ctgagtcccc acatgaatca gaggcaacag cctcatgggt tactcatcct 9180

gcagtcacca gcacaacagt tcccaggaca acccctaatt attctcatag tgaaccagac 9240

accacaccat caatagccac cagtcctggg gcagaagcca cttcagattt tccaacaata 9300

actgtctcac ctgatgtacc agatatggta acctcacagg tcactagttc tgggacagac 9360

accagtataa ctattccaac tctgactctt tcttctggtg agccagagac cacaacctca 9420

tttatcacct attctgagac acatacaagt tcagccattc caactctccc tgtctcccct 9480

gatgcatcaa agatgctgac ctcactggtc atcagttctg ggacagacag cactacaact 9540

ttcccaacac tgacggagac cccatatgaa ccagagacaa cagccataca gctcattcat 9600

cctgcagaga ccaacacaat ggttcccagg acaactccca agttttccca tagtaagtca 9660

gacaccacac tcccagtagc catcaccagt cctgggccag aagccagttc agctgtttca 9720

acgacaacta tctcacctga tatgtcagat ctggtgacct cactggtccc tagttctggg 9780

acagacacca gtacaacctt cccaacattg agtgagaccc catatgaacc agagactaca 9840

gccacgtggc tcactcatcc tgcagaaacc agcacaacgg tttctgggac aattcccaac 9900

ttttcccata ggggatcaga cactgcaccc tcaatggtca ccagtcctgg agtagacacg 9960

aggtcaggtg ttccaactac aaccatccca cccagtatac caggggtagt gacctcacag 10020

gtcactagtt ctgcaacaga cactagtaca gctattccaa ctttgactcc ttctcctggt 10080

gaaccagaga ccacagcctc atcagctacc catcctggga cacagactgg cttcactgtt 10140

ccaattcgga ctgttccctc tagtgagcca gatacaatgg cttcctgggt cactcatcct 10200

ccacagacca gcacacctgt ttccagaaca acctccagtt tttcccatag tagtccagat 10260

gccacacctg taatggccac cagtcctagg acagaagcca gttcagctgt actgacaaca 10320

atctcacctg gtgcaccaga gatggtgact tcacagatca ctagttctgg ggcagcaacc 10380

agtacaactg ttccaacttt gactcattct cctggtatgc cagagaccac agccttattg 10440

agcacccatc ccagaacaga gacaagtaaa acatttcctg cttcaactgt gtttcctcaa 10500

gtatcagaga ccacagcctc actcaccatt agacctggtg cagagactag cacagctctc 10560

ccaactcaga caacatcctc tctcttcacc ctacttgtaa ctggaaccag cagagttgat 10620

ctaagtccaa ctgcttcacc tggtgtttct gcaaaaacag ccccactttc cacccatcca 10680

gggacagaaa ccagcacaat gattccaact tcaactcttt cccttggttt actagagact 10740

acaggcttac tggccaccag ctcttcagca gagaccagca cgagtactct aactctgact 10800

gtttcccctg ctgtctctgg gctttccagt gcctctataa caactgataa gccccaaact 10860

gtgacctcct ggaacacaga aacctcacca tctgtaactt cagttggacc cccagaattt 10920

tccaggactg tcacaggcac cactatgacc ttgataccat cagagatgcc aacaccacct 10980

aaaaccagtc atggagaagg agtgagtcca accactatct tgagaactac aatggttgaa 11040

gccactaatt tagctaccac aggttccagt cccactgtgg ccaagacaac aaccaccttc 11100

aatacactgg ctggaagcct ctttactcct ctgaccacac ctgggatgtc caccttggcc 11160

tctgagagtg tgacctcaag aacaagttat aaccatcggt cctggatctc caccaccagc 11220

agttataacc gtcggtactg gacccctgcc accagcactc cagtgacttc tacattctcc 11280

ccagggattt ccacatcctc catccccagc tccacagcag ccacagtccc attcatggtg 11340

ccattcaccc tcaacttcac catcaccaac ctgcagtacg aggaggacat gcggcaccct 11400

ggttcaagga agttcaacgc cacagagaga gaactgcagg gtctgctcaa acccttgttc 11460

aggaatagca gtctggaata cctctattca ggctgcagac tagcctcact caggccagag 11520

aaggatagct cagccacggc agtggatgcc atctgcacac atcgccctga ccctgaagac 11580

ctcggactgg acagagagcg actgtactgg gagctgagca atctgacaaa tggcatccag 11640

gagctgggcc cttacaccct ggaccggaac agtctctatg tcaatggttt cacccatcga 11700

agctctatgc ccaccaccag cactcctggg acctccacag tggatgtggg aacctcaggg 11760

actccatcct ccagccccag ccccacgact gctggccctc tcctgatgcc gttcaccctc 11820

aacttcacca tcaccaacct gcagtacgag gaggacatgc gtcgcactgg ctccaggaag 11880

ttcaacacca tggagagtgt cctgcagggt ctgctcaagc cattgttcaa gaacaccagt 11940

gttggccctt tgtactctgg ctgcagattg accttgctca ggcccgagaa agatggggca 12000

gccactggag tggatgccat ctgcacccac cgccttgacc ccaaaagccc tggactcaac 12060

agggagcagc tgtactggga gctaagcaaa ctgaccaatg acattgaaga gctgggcccc 12120

tacaccctgg acaggaacag tctctatgtc aatggtttca cccatcagag ctctgtgtcc 12180

accaccagca ctcctgggac ctccacagtg gatctcagaa cctcagggac tccatcctcc 12240

ctctccagcc ccacaattat ggctgctggc cctctcctgg taccattcac cctcaacttc 12300

accatcacca acctgcagta tggggaggac atgggtcacc ctggctccag gaagttcaac 12360

accacagaga gggtcctgca gggtctgctt ggtcccatat tcaagaacac cagtgttggc 12420

cctctgtact ctggctgcag actgacctct ctcaggtccg agaaggatgg agcagccact 12480

ggagtggatg ccatctgcat ccatcatctt gaccccaaaa gccctggact caacagagag 12540

cggctgtact gggagctgag ccaactgacc aatggcatca aagagctggg cccctacacc 12600

ctggacagga acagtctcta tgtcaatggt ttcacccatc ggacctctgt gcccaccacc 12660

agcactcctg ggacctccac agtggacctt ggaacctcag ggactccatt ctccctccca 12720

agccccgcaa ctgctggccc tctcctggtg ctgttcaccc tcaacttcac catcaccaac 12780

ctgaagtatg aggaggacat gcatcgccct ggctccagga agttcaacac cactgagagg 12840

gtcctgcaga ccctggttgg tcctatgttc aagaacacca gtgttggcct tctgtactct 12900

ggctgcagac tgaccttgct caggtccgag aaggatggag cagccactgg agtggatgcc 12960

atctgcaccc accgtcttga ccccaaaagc cctggagtgg acagggagca gctatactgg 13020

gagctgagcc aactgaccaa tggcatcaaa gagctgggcc cctacaccct ggacaggaac 13080

agtctctatg tcaatggttt cacccattgg atccctgtgc ccaccagcag cacccctggg 13140

acctccacag tggaccttgg gtcagggact ccatcctccc tccccagccc cacaagtgct 13200

actgctggcc ctctcctggt gccgttcacc ctcaacttca ccatcaccaa cctgaagtac 13260

gaggaggaca tgcattgccc tggctccagg aagttcaaca ccacagagag agtcctgcag 13320

agtctgcttg gtcccatgtt caagaacacc agtgttggcc ctctgtactc tggctgcaga 13380

ctgaccttgc tcaggtccga gaaggatgga gcagccactg gagtggatgc catctgcacc 13440

caccgtcttg accccaaaag ccctggagtg gacagggagc agctatactg ggagctgagc 13500

cagctgacca atggcatcaa agagctgggt ccctacaccc tggacagaaa cagtctctat 13560

gtcaatggtt tcacccatca gacctctgcg cccaacacca gcactcctgg gacctccaca 13620

gtggaccttg ggacctcagg gactccatcc tccctcccca gccctacatc tgctggccct 13680

ctcctggtgc cattcaccct caacttcacc atcaccaacc tgcagtacga ggaggacatg 13740

catcacccag gctccaggaa gttcaacacc acggagcggg tcctgcaggg tctgcttggt 13800

cccatgttca agaacaccag tgtcggcctt ctgtactctg gctgcagact gaccttgctc 13860

aggcctgaga agaatggggc agccactgga atggatgcca tctgcagcca ccgtcttgac 13920

cccaaaagcc ctggactcaa cagagagcag ctgtactggg agctgagcca gctgacccat 13980

ggcatcaaag agctgggccc ctacaccctg gacaggaaca gtctctatgt caatggtttc 14040

acccatcgga gctctgtggc ccccaccagc actcctggga cctccacagt ggaccttggg 14100

acctcaggga ctccatcctc cctccccagc cccacaacag ctgttcctct cctggtgccg 14160

ttcaccctca actttaccat caccaatctg cagtatgggg aggacatgcg tcaccctggc 14220

tccaggaagt tcaacaccac agagagggtc ctgcagggtc tgcttggtcc cttgttcaag 14280

aactccagtg tcggccctct gtactctggc tgcagactga tctctctcag gtctgagaag 14340

gatggggcag ccactggagt ggatgccatc tgcacccacc accttaaccc tcaaagccct 14400

ggactggaca gggagcagct gtactggcag ctgagccaga tgaccaatgg catcaaagag 14460

ctgggcccct acaccctgga ccggaacagt ctctacgtca atggtttcac ccatcggagc 14520

tctgggctca ccaccagcac tccttggact tccacagttg accttggaac ctcagggact 14580

ccatcccccg tccccagccc cacaactgct ggccctctcc tggtgccatt caccctaaac 14640

ttcaccatca ccaacctgca gtatgaggag gacatgcatc gccctggatc taggaagttc 14700

aacgccacag agagggtcct gcagggtctg cttagtccca tattcaagaa ctccagtgtt 14760

ggccctctgt actctggctg cagactgacc tctctcaggc ccgagaagga tggggcagca 14820

actggaatgg atgctgtctg cctctaccac cctaatccca aaagacctgg gctggacaga 14880

gagcagctgt actgggagct aagccagctg acccacaaca tcactgagct gggcccctac 14940

agcctggaca gggacagtct ctatgtcaat ggtttcaccc atcagaactc tgtgcccacc 15000

accagtactc ctgggacctc cacagtgtac tgggcaacca ctgggactcc atcctccttc 15060

cccggccaca cagagcctgg ccctctcctg ataccattca ctttcaactt taccatcacc 15120

aacctgcatt atgaggaaaa catgcaacac cctggttcca ggaagttcaa caccacggag 15180

agggttctgc agggtctgct caagcccttg ttcaagaaca ccagtgttgg ccctctgtac 15240

tctggctgca gactgacctt gctcagacct gagaagcagg aggcagccac tggagtggac 15300

accatctgta cccaccgcgt tgatcccatc ggacctggac tggacagaga gcggctatac 15360

tgggagctga gccagctgac caacagcatc acagagctgg gaccctacac cctggatagg 15420

gacagtctct atgtcaatgg cttcaaccct tggagctctg tgccaaccac cagcactcct 15480

gggacctcca cagtgcacct ggcaacctct gggactccat cctccctgcc tggccacaca 15540

gcccctgtcc ctctcttgat accattcacc ctcaacttta ccatcaccaa cctgcattat 15600

gaagaaaaca tgcaacaccc tggttccagg aagttcaaca ccacggagag ggttctgcag 15660

ggtctgctca agcccttgtt caagagcacc agcgttggcc ctctgtactc tggctgcaga 15720

ctgaccttgc tcagacctga gaaacatggg gcagccactg gagtggacgc catctgcacc 15780

ctccgccttg atcccactgg tcctggactg gacagagagc ggctatactg ggagctgagc 15840

cagctgacca acagcgttac agagctgggc ccctacaccc tggacaggga cagtctctat 15900

gtcaatggct tcacccatcg gagctctgtg ccaaccacca gtattcctgg gacctctgca 15960

gtgcacctgg aaacctctgg gactccagcc tccctccctg gccacacagc ccctggccct 16020

ctcctggtgc cattcaccct caacttcact atcaccaacc tgcagtatga ggaggacatg 16080

cgtcaccctg gttccaggaa gttcaacacc acggagagag tcctgcaggg tctgctcaag 16140

cccttgttca agagcaccag tgttggccct ctgtactctg gctgcagact gaccttgctc 16200

aggcctgaaa aacgtggggc agccaccggc gtggacacca tctgcactca ccgccttgac 16260

cctctaaacc ctggactgga cagagagcag ctatactggg agctgagcaa actgacccgt 16320

ggcatcatcg agctgggccc ctacctcctg gacagaggca gtctctatgt caatggtttc 16380

acccatcgga actttgtgcc catcaccagc actcctggga cctccacagt acacctagga 16440

acctctgaaa ctccatcctc cctacctaga cccatagtgc ctggccctct cctggtgcca 16500

ttcaccctca acttcaccat caccaacttg cagtatgagg aggccatgcg acaccctggc 16560

tccaggaagt tcaataccac ggagagggtc ctacagggtc tgctcaggcc cttgttcaag 16620

aataccagta tcggccctct gtactccagc tgcagactga ccttgctcag gccagagaag 16680

gacaaggcag ccaccagagt ggatgccatc tgtacccacc accctgaccc tcaaagccct 16740

ggactgaaca gagagcagct gtactgggag ctgagccagc tgacccacgg catcactgag 16800

ctgggcccct acaccctgga cagggacagt ctctatgtcg atggtttcac tcattggagc 16860

cccataccaa ccaccagcac tcctgggacc tccatagtga acctgggaac ctctgggatc 16920

ccaccttccc tccctgaaac tacagccacc ggccctctcc tggtgccatt cacactcaac 16980

ttcaccatca ctaacctaca gtatgaggag aacatgggtc accctggctc caggaagttc 17040

aacatcacgg agagtgttct gcagggtctg ctcaagccct tgttcaagag caccagtgtt 17100

ggccctctgt attctggctg cagactgacc ttgctcaggc ctgagaagga cggagtagcc 17160

accagagtgg acgccatctg cacccaccgc cctgacccca aaatccctgg gctagacaga 17220

cagcagctat actgggagct gagccagctg acccacagca tcactgagct gggaccctac 17280

accctggata gggacagtct ctatgtcaat ggtttcaccc agcggagctc tgtgcccacc 17340

accagcactc ctgggacttt cacagtacag ccggaaacct ctgagactcc atcatccctc 17400

cctggcccca cagccactgg ccctgtcctg ctgccattca ccctcaattt taccatcatt 17460

aacctgcagt atgaggagga catgcatcgc cctggctcca ggaagttcaa caccacggag 17520

agggtccttc agggtctgct tatgcccttg ttcaagaaca ccagtgtcag ctctctgtac 17580

tctggttgca gactgacctt gctcaggcct gagaaggatg gggcagccac cagagtggat 17640

gctgtctgca cccatcgtcc tgaccccaaa agccctggac tggacagaga gcggctgtac 17700

tggaagctga gccagctgac ccacggcatc actgagctgg gcccctacac cctggacagg 17760

cacagtctct atgtcaatgg tttcacccat cagagctcta tgacgaccac cagaactcct 17820

gatacctcca caatgcacct ggcaacctcg agaactccag cctccctgtc tggacctacg 17880

accgccagcc ctctcctggt gctattcaca attaacttca ccatcactaa cctgcggtat 17940

gaggagaaca tgcatcaccc tggctctaga aagtttaaca ccacggagag agtccttcag 18000

ggtctgctca ggcctgtgtt caagaacacc agtgttggcc ctctgtactc tggctgcaga 18060

ctgaccttgc tcaggcccaa gaaggatggg gcagccacca aagtggatgc catctgcacc 18120

taccgccctg atcccaaaag ccctggactg gacagagagc agctatactg ggagctgagc 18180

cagctaaccc acagcatcac tgagctgggc ccctacaccc tggacaggga cagtctctat 18240

gtcaatggtt tcacacagcg gagctctgtg cccaccacta gcattcctgg gacccccaca 18300

gtggacctgg gaacatctgg gactccagtt tctaaacctg gtccctcggc tgccagccct 18360

ctcctggtgc tattcactct caacttcacc atcaccaacc tgcggtatga ggagaacatg 18420

cagcaccctg gctccaggaa gttcaacacc acggagaggg tccttcaggg cctgctcagg 18480

tccctgttca agagcaccag tgttggccct ctgtactctg gctgcagact gactttgctc 18540

aggcctgaaa aggatgggac agccactgga gtggatgcca tctgcaccca ccaccctgac 18600

cccaaaagcc ctaggctgga cagagagcag ctgtattggg agctgagcca gctgacccac 18660

aatatcactg agctgggccc ctatgccctg gacaacgaca gcctctttgt caatggtttc 18720

actcatcgga gctctgtgtc caccaccagc actcctggga cccccacagt gtatctggga 18780

gcatctaaga ctccagcctc gatatttggc ccttcagctg ccagccatct cctgatacta 18840

ttcaccctca acttcaccat cactaacctg cggtatgagg agaacatgtg gcctggctcc 18900

aggaagttca acactacaga gagggtcctt cagggcctgc taaggccctt gttcaagaac 18960

accagtgttg gccctctgta ctctggctgc aggctgacct tgctcaggcc agagaaagat 19020

ggggaagcca ccggagtgga tgccatctgc acccaccgcc ctgaccccac aggccctggg 19080

ctggacagag agcagctgta tttggagctg agccagctga cccacagcat cactgagctg 19140

ggcccctaca cactggacag ggacagtctc tatgtcaatg gtttcaccca tcggagctct 19200

gtacccacca ccagcaccgg ggtggtcagc gaggagccat tcacactgaa cttcaccatc 19260

aacaacctgc gctacatggc ggacatgggc caacccggct ccctcaagtt caacatcaca 19320

gacaacgtca tgcagcacct gctcagtcct ttgttccaga ggagcagcct gggtgcacgg 19380

tacacaggct gcagggtcat cgcactaagg tctgtgaaga acggtgctga gacacgggtg 19440

gacctcctct gcacctacct gcagcccctc agcggcccag gtctgcctat caagcaggtg 19500

ttccatgagc tgagccagca gacccatggc atcacccggc tgggccccta ctctctggac 19560

aaagacagcc tctaccttaa cggttacaat gaacctggtc cagatgagcc tcctacaact 19620

cccaagccag ccaccacatt cctgcctcct ctgtcagaag ccacaacagc catggggtac 19680

cacctgaaga ccctcacact caacttcacc atctccaatc tccagtattc accagatatg 19740

ggcaagggct cagctacatt caactccacc gagggggtcc ttcagcacct gctcagaccc 19800

ttgttccaga agagcagcat gggccccttc tacttgggtt gccaactgat ctccctcagg 19860

cctgagaagg atggggcagc cactggtgtg gacaccacct gcacctacca ccctgaccct 19920

gtgggccccg ggctggacat acagcagctt tactgggagc tgagtcagct gacccatggt 19980

gtcacccaac tgggcttcta tgtcctggac agggatagcc tcttcatcaa tggctatgca 20040

ccccagaatt tatcaatccg gggcgagtac cagataaatt tccacattgt caactggaac 20100

ctcagtaatc cagaccccac atcctcagag tacatcaccc tgctgaggga catccaggac 20160

aaggtcacca cactctacaa aggcagtcaa ctacatgaca cattccgctt ctgcctggtc 20220

accaacttga cgatggactc cgtgttggtc actgtcaagg cattgttctc ctccaatttg 20280

gaccccagcc tggtggagca agtctttcta gataagaccc tgaatgcctc attccattgg 20340

ctgggctcca cctaccagtt ggtggacatc catgtgacag aaatggagtc atcagtttat 20400

caaccaacaa gcagctccag cacccagcac ttctacctga atttcaccat caccaaccta 20460

ccatattccc aggacaaagc ccagccaggc accaccaatt accagaggaa caaaaggaat 20520

attgaggatg cgctcaacca actcttccga aacagcagca tcaagagtta tttttctgac 20580

tgtcaagttt caacattcag gtctgtcccc aacaggcacc acaccggggt ggactccctg 20640

tgtaacttct cgccactggc tcggagagta gacagagttg ccatctatga ggaatttctg 20700

cggatgaccc ggaatggtac ccagctgcag aacttcaccc tggacaggag cagtgtcctt 20760

gtggatgggt attctcccaa cagaaatgag cccttaactg ggaattctga ccttcccttc 20820

tgggctgtca tcctcatcgg cttggcagga ctcctgggac tcatcacatg cctgatctgc 20880

ggtgtcctgg tgaccacccg ccggcggaag aaggaaggag aatacaacgt ccagcaacag 20940

tgcccaggct actaccagtc acacctagac ctggaggatc tgcaatgact ggaacttgcc 21000

ggtgcctggg gtgcctttcc cccagccagg gtccaaagaa gcttggctgg ggcagaaata 21060

aaccatattg gtcggaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 21112

<210> 52
<211> 6995
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 52

Pro Val Thr Ser Leu Leu Thr Pro Gly Leu Val Ile Thr Thr Asp Arg
1 5 10 15

Met Gly Ile Ser Arg Glu Pro Gly Thr Ser Ser Thr Ser Asn Leu Ser
20 25 30

Ser Thr Ser His Glu Arg Leu Thr Thr Leu Glu Asp Thr Val Asp Thr
35 40 45

Glu Ala Met Gln Pro Ser Thr His Thr Ala Val Thr Asn Val Arg Thr
50 55 60

Ser Ile Ser Gly His Glu Ser Gln Ser Ser Val Leu Ser Asp Ser Glu
65 70 75 80

Thr Pro Lys Ala Thr Ser Pro Met Gly Thr Thr Tyr Thr Met Gly Glu
85 90 95

Thr Ser Val Ser Ile Ser Thr Ser Asp Phe Phe Glu Thr Ser Arg Ile
100 105 110

Gln Ile Glu Pro Thr Ser Ser Leu Thr Ser Gly Leu Arg Glu Thr Ser
115 120 125

Ser Ser Glu Arg Ile Ser Ser Ala Thr Glu Gly Ser Thr Val Leu Ser
130 135 140

Glu Val Pro Ser Gly Ala Thr Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu Val Ile
145 150 155 160

Ser Ser Arg Gly Thr Ser Met Ser Gly Pro Asp Gln Phe Thr Ile Ser
165 170 175

Pro Asp Ile Ser Thr Glu Ala Ile Thr Arg Leu Ser Thr Ser Pro Ile
180 185 190

Met Thr Glu Ser Ala Glu Ser Ala Ile Thr Ile Glu Thr Gly Ser Pro
195 200 205

Gly Ala Thr Ser Glu Gly Thr Leu Thr Leu Asp Thr Ser Thr Thr Thr
210 215 220

Phe Trp Ser Gly Thr His Ser Thr Ala Ser Pro Gly Phe Ser His Ser
225 230 235 240

Glu Met Thr Thr Leu Met Ser Arg Thr Pro Gly Asp Val Pro Trp Pro
245 250 255

Ser Leu Pro Ser Val Glu Glu Ala Ser Ser Val Ser Ser Ser Leu Ser
260 265 270

Ser Pro Ala Met Thr Ser Thr Ser Phe Phe Ser Thr Leu Pro Glu Ser
275 280 285

Ile Ser Ser Ser Pro His Pro Val Thr Ala Leu Leu Thr Leu Gly Pro
290 295 300

Val Lys Thr Thr Asp Met Leu Arg Thr Ser Ser Glu Pro Glu Thr Ser
305 310 315 320

Ser Pro Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ser Ala Glu Ile Leu Ala Thr Ser
325 330 335

Glu Val Thr Lys Asp Arg Glu Lys Ile His Pro Ser Ser Asn Thr Pro
340 345 350

Val Val Asn Val Gly Thr Val Ile Tyr Lys His Leu Ser Pro Ser Ser
355 360 365

Val Leu Ala Asp Leu Val Thr Thr Lys Pro Thr Ser Pro Met Ala Thr
370 375 380

Thr Ser Thr Leu Gly Asn Thr Ser Val Ser Thr Ser Thr Pro Ala Phe
385 390 395 400

Pro Glu Thr Met Met Thr Gln Pro Thr Ser Ser Leu Thr Ser Gly Leu
405 410 415

Arg Glu Ile Ser Thr Ser Gln Glu Thr Ser Ser Ala Thr Glu Arg Ser
420 425 430

Ala Ser Leu Ser Gly Met Pro Thr Gly Ala Thr Thr Lys Val Ser Arg
435 440 445

Thr Glu Ala Leu Ser Leu Gly Arg Thr Ser Thr Pro Gly Pro Ala Gln
450 455 460

Ser Thr Ile Ser Pro Glu Ile Ser Thr Glu Thr Ile Thr Arg Ile Ser
465 470 475 480

Thr Pro Leu Thr Thr Thr Gly Ser Ala Glu Met Thr Ile Thr Pro Lys
485 490 495

Thr Gly His Ser Gly Ala Ser Ser Gln Gly Thr Phe Thr Leu Asp Thr
500 505 510

Ser Ser Arg Ala Ser Trp Pro Gly Thr His Ser Ala Ala Thr His Arg
515 520 525

Ser Pro His Ser Gly Met Thr Thr Pro Met Ser Arg Gly Pro Glu Asp
530 535 540

Val Ser Trp Pro Ser Arg Pro Ser Val Glu Lys Thr Ser Pro Pro Ser
545 550 555 560

Ser Leu Val Ser Leu Ser Ala Val Thr Ser Pro Ser Pro Leu Tyr Ser
565 570 575

Thr Pro Ser Glu Ser Ser His Ser Ser Pro Leu Arg Val Thr Ser Leu
580 585 590

Phe Thr Pro Val Met Met Lys Thr Thr Asp Met Leu Asp Thr Ser Leu
595 600 605

Glu Pro Val Thr Thr Ser Pro Pro Ser Met Asn Ile Thr Ser Asp Glu
610 615 620

Ser Leu Ala Thr Ser Lys Ala Thr Met Glu Thr Glu Ala Ile Gln Leu
625 630 635 640

Ser Glu Asn Thr Ala Val Thr Gln Met Gly Thr Ile Ser Ala Arg Gln
645 650 655

Glu Phe Tyr Ser Ser Tyr Pro Gly Leu Pro Glu Pro Ser Lys Val Thr
660 665 670

Ser Pro Val Val Thr Ser Ser Thr Ile Lys Asp Ile Val Ser Thr Thr
675 680 685

Ile Pro Ala Ser Ser Glu Ile Thr Arg Ile Glu Met Glu Ser Thr Ser
690 695 700

Thr Leu Thr Pro Thr Pro Arg Glu Thr Ser Thr Ser Gln Glu Ile His
705 710 715 720

Ser Ala Thr Lys Pro Ser Thr Val Pro Tyr Lys Ala Leu Thr Ser Ala
725 730 735

Thr Ile Glu Asp Ser Met Thr Gln Val Met Ser Ser Ser Arg Gly Pro
740 745 750

Ser Pro Asp Gln Ser Thr Met Ser Gln Asp Ile Ser Thr Glu Val Ile
755 760 765

Thr Arg Leu Ser Thr Ser Pro Ile Lys Thr Glu Ser Thr Glu Met Thr
770 775 780

Ile Thr Thr Gln Thr Gly Ser Pro Gly Ala Thr Ser Arg Gly Thr Leu
785 790 795 800

Thr Leu Asp Thr Ser Thr Thr Phe Met Ser Gly Thr His Ser Thr Ala
805 810 815

Ser Gln Gly Phe Ser His Ser Gln Met Thr Ala Leu Met Ser Arg Thr
820 825 830

Pro Gly Glu Val Pro Trp Leu Ser His Pro Ser Val Glu Glu Ala Ser
835 840 845

Ser Ala Ser Phe Ser Leu Ser Ser Pro Val Met Thr Ser Ser Ser Pro
850 855 860

Val Ser Ser Thr Leu Pro Asp Ser Ile His Ser Ser Ser Leu Pro Val
865 870 875 880

Thr Ser Leu Leu Thr Ser Gly Leu Val Lys Thr Thr Glu Leu Leu Gly
885 890 895

Thr Ser Ser Glu Pro Glu Thr Ser Ser Pro Pro Asn Leu Ser Ser Thr
900 905 910

Ser Ala Glu Ile Leu Ala Thr Thr Glu Val Thr Thr Asp Thr Glu Lys
915 920 925

Leu Glu Met Thr Asn Val Val Thr Ser Gly Tyr Thr His Glu Ser Pro
930 935 940

Ser Ser Val Leu Ala Asp Ser Val Thr Thr Lys Ala Thr Ser Ser Met
945 950 955 960

Gly Ile Thr Tyr Pro Thr Gly Asp Thr Asn Val Leu Thr Ser Thr Pro
965 970 975

Ala Phe Ser Asp Thr Ser Arg Ile Gln Thr Lys Ser Lys Leu Ser Leu
980 985 990

Thr Pro Gly Leu Met Glu Thr Ser Ile Ser Glu Glu Thr Ser Ser Ala
995 1000 1005

Thr Glu Lys Ser Thr Val Leu Ser Ser Val Pro Thr Gly Ala Thr
1010 1015 1020

Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu Ala Ile Ser Ser Ser Arg Thr Ser
1025 1030 1035

Ile Pro Gly Pro Ala Gln Ser Thr Met Ser Ser Asp Thr Ser Met
1040 1045 1050

Glu Thr Ile Thr Arg Ile Ser Thr Pro Leu Thr Arg Lys Glu Ser
1055 1060 1065

Thr Asp Met Ala Ile Thr Pro Lys Thr Gly Pro Ser Gly Ala Thr
1070 1075 1080

Ser Gln Gly Thr Phe Thr Leu Asp Ser Ser Ser Thr Ala Ser Trp
1085 1090 1095

Pro Gly Thr His Ser Ala Thr Thr Gln Arg Phe Pro Arg Ser Val
1100 1105 1110

Val Thr Thr Pro Met Ser Arg Gly Pro Glu Asp Val Ser Trp Pro
1115 1120 1125

Ser Pro Leu Ser Val Glu Lys Asn Ser Pro Pro Ser Ser Leu Val
1130 1135 1140

Ser Ser Ser Ser Val Thr Ser Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Thr Pro
1145 1150 1155

Ser Gly Ser Ser His Ser Ser Pro Val Pro Val Thr Ser Leu Phe
1160 1165 1170

Thr Ser Ile Met Met Lys Ala Thr Asp Met Leu Asp Ala Ser Leu
1175 1180 1185

Glu Pro Glu Thr Thr Ser Ala Pro Asn Met Asn Ile Thr Ser Asp
1190 1195 1200

Glu Ser Leu Ala Ala Ser Lys Ala Thr Thr Glu Thr Glu Ala Ile
1205 1210 1215

His Val Phe Glu Asn Thr Ala Ala Ser His Val Glu Thr Thr Ser
1220 1225 1230

Ala Thr Glu Glu Leu Tyr Ser Ser Ser Pro Gly Phe Ser Glu Pro
1235 1240 1245

Thr Lys Val Ile Ser Pro Val Val Thr Ser Ser Ser Ile Arg Asp
1250 1255 1260

Asn Met Val Ser Thr Thr Met Pro Gly Ser Ser Gly Ile Thr Arg
1265 1270 1275

Ile Glu Ile Glu Ser Met Ser Ser Leu Thr Pro Gly Leu Arg Glu
1280 1285 1290

Thr Arg Thr Ser Gln Asp Ile Thr Ser Ser Thr Glu Thr Ser Thr
1295 1300 1305

Val Leu Tyr Lys Met Pro Ser Gly Ala Thr Pro Glu Val Ser Arg
1310 1315 1320

Thr Glu Val Met Pro Ser Ser Arg Thr Ser Ile Pro Gly Pro Ala
1325 1330 1335

Gln Ser Thr Met Ser Leu Asp Ile Ser Asp Glu Val Val Thr Arg
1340 1345 1350

Leu Ser Thr Ser Pro Ile Met Thr Glu Ser Ala Glu Ile Thr Ile
1355 1360 1365

Thr Thr Gln Thr Gly Tyr Ser Leu Ala Thr Ser Gln Val Thr Leu
1370 1375 1380

Pro Leu Gly Thr Ser Met Thr Phe Leu Ser Gly Thr His Ser Thr
1385 1390 1395

Met Ser Gln Gly Leu Ser His Ser Glu Met Thr Asn Leu Met Ser
1400 1405 1410

Arg Gly Pro Glu Ser Leu Ser Trp Thr Ser Pro Arg Phe Val Glu
1415 1420 1425

Thr Thr Arg Ser Ser Ser Ser Leu Thr Ser Leu Pro Leu Thr Thr
1430 1435 1440

Ser Leu Ser Pro Val Ser Ser Thr Leu Leu Asp Ser Ser Pro Ser
1445 1450 1455

Ser Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu Ile Leu Pro Gly Leu Val Lys
1460 1465 1470

Thr Thr Glu Val Leu Asp Thr Ser Ser Glu Pro Lys Thr Ser Ser
1475 1480 1485

Ser Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ser Val Glu Ile Pro Ala Thr Ser
1490 1495 1500

Glu Ile Met Thr Asp Thr Glu Lys Ile His Pro Ser Ser Asn Thr
1505 1510 1515

Ala Val Ala Lys Val Arg Thr Ser Ser Ser Val His Glu Ser His
1520 1525 1530

Ser Ser Val Leu Ala Asp Ser Glu Thr Thr Ile Thr Ile Pro Ser
1535 1540 1545

Met Gly Ile Thr Ser Ala Val Glu Asp Thr Thr Val Phe Thr Ser
1550 1555 1560

Asn Pro Ala Phe Ser Glu Thr Arg Arg Ile Pro Thr Glu Pro Thr
1565 1570 1575

Phe Ser Leu Thr Pro Gly Phe Arg Glu Thr Ser Thr Ser Glu Glu
1580 1585 1590

Thr Thr Ser Ile Thr Glu Thr Ser Ala Val Leu Phe Gly Val Pro
1595 1600 1605

Thr Ser Ala Thr Thr Glu Val Ser Met Thr Glu Ile Met Ser Ser
1610 1615 1620

Asn Arg Thr His Ile Pro Asp Ser Asp Gln Ser Thr Met Ser Pro
1625 1630 1635

Asp Ile Ile Thr Glu Val Ile Thr Arg Leu Ser Ser Ser Ser Met
1640 1645 1650

Met Ser Glu Ser Thr Gln Met Thr Ile Thr Thr Gln Lys Ser Ser
1655 1660 1665

Pro Gly Ala Thr Ala Gln Ser Thr Leu Thr Leu Ala Thr Thr Thr
1670 1675 1680

Ala Pro Leu Ala Arg Thr His Ser Thr Val Pro Pro Arg Phe Leu
1685 1690 1695

His Ser Glu Met Thr Thr Leu Met Ser Arg Ser Pro Glu Asn Pro
1700 1705 1710

Ser Trp Lys Ser Ser Pro Phe Val Glu Lys Thr Ser Ser Ser Ser
1715 1720 1725

Ser Leu Leu Ser Leu Pro Val Thr Thr Ser Pro Ser Val Ser Ser
1730 1735 1740

Thr Leu Pro Gln Ser Ile Pro Ser Ser Ser Phe Ser Val Thr Ser
1745 1750 1755

Leu Leu Thr Pro Gly Met Val Lys Thr Thr Asp Thr Ser Thr Glu
1760 1765 1770

Pro Gly Thr Ser Leu Ser Pro Asn Leu Ser Gly Thr Ser Val Glu
1775 1780 1785

Ile Leu Ala Ala Ser Glu Val Thr Thr Asp Thr Glu Lys Ile His
1790 1795 1800

Pro Ser Ser Ser Met Ala Val Thr Asn Val Gly Thr Thr Ser Ser
1805 1810 1815

Gly His Glu Leu Tyr Ser Ser Val Ser Ile His Ser Glu Pro Ser
1820 1825 1830

Lys Ala Thr Tyr Pro Val Gly Thr Pro Ser Ser Met Ala Glu Thr
1835 1840 1845

Ser Ile Ser Thr Ser Met Pro Ala Asn Phe Glu Thr Thr Gly Phe
1850 1855 1860

Glu Ala Glu Pro Phe Ser His Leu Thr Ser Gly Leu Arg Lys Thr
1865 1870 1875

Asn Met Ser Leu Asp Thr Ser Ser Val Thr Pro Thr Asn Thr Pro
1880 1885 1890

Ser Ser Pro Gly Ser Thr His Leu Leu Gln Ser Ser Lys Thr Asp
1895 1900 1905

Phe Thr Ser Ser Ala Lys Thr Ser Ser Pro Asp Trp Pro Pro Ala
1910 1915 1920

Ser Gln Tyr Thr Glu Ile Pro Val Asp Ile Ile Thr Pro Phe Asn
1925 1930 1935

Ala Ser Pro Ser Ile Thr Glu Ser Thr Gly Ile Thr Ser Phe Pro
1940 1945 1950

Glu Ser Arg Phe Thr Met Ser Val Thr Glu Ser Thr His His Leu
1955 1960 1965

Ser Thr Asp Leu Leu Pro Ser Ala Glu Thr Ile Ser Thr Gly Thr
1970 1975 1980

Val Met Pro Ser Leu Ser Glu Ala Met Thr Ser Phe Ala Thr Thr
1985 1990 1995

Gly Val Pro Arg Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Pro Phe Ser Arg
2000 2005 2010

Thr Glu Ser Gly Pro Gly Asp Ala Thr Leu Ser Thr Ile Ala Glu
2015 2020 2025

Ser Leu Pro Ser Ser Thr Pro Val Pro Phe Ser Ser Ser Thr Phe
2030 2035 2040

Thr Thr Thr Asp Ser Ser Thr Ile Pro Ala Leu His Glu Ile Thr
2045 2050 2055

Ser Ser Ser Ala Thr Pro Tyr Arg Val Asp Thr Ser Leu Gly Thr
2060 2065 2070

Glu Ser Ser Thr Thr Glu Gly Arg Leu Val Met Val Ser Thr Leu
2075 2080 2085

Asp Thr Ser Ser Gln Pro Gly Arg Thr Ser Ser Ser Pro Ile Leu
2090 2095 2100

Asp Thr Arg Met Thr Glu Ser Val Glu Leu Gly Thr Val Thr Ser
2105 2110 2115

Ala Tyr Gln Val Pro Ser Leu Ser Thr Arg Leu Thr Arg Thr Asp
2120 2125 2130

Gly Ile Met Glu His Ile Thr Lys Ile Pro Asn Glu Ala Ala His
2135 2140 2145

Arg Gly Thr Ile Arg Pro Val Lys Gly Pro Gln Thr Ser Thr Ser
2150 2155 2160

Pro Ala Ser Pro Lys Gly Leu His Thr Gly Gly Thr Lys Arg Met
2165 2170 2175

Glu Thr Thr Thr Thr Ala Leu Lys Thr Thr Thr Thr Ala Leu Lys
2180 2185 2190

Thr Thr Ser Arg Ala Thr Leu Thr Thr Ser Val Tyr Thr Pro Thr
2195 2200 2205

Leu Gly Thr Leu Thr Pro Leu Asn Ala Ser Met Gln Met Ala Ser
2210 2215 2220

Thr Ile Pro Thr Glu Met Met Ile Thr Thr Pro Tyr Val Phe Pro
2225 2230 2235

Asp Val Pro Glu Thr Thr Ser Ser Leu Ala Thr Ser Leu Gly Ala
2240 2245 2250

Glu Thr Ser Thr Ala Leu Pro Arg Thr Thr Pro Ser Val Phe Asn
2255 2260 2265

Arg Glu Ser Glu Thr Thr Ala Ser Leu Val Ser Arg Ser Gly Ala
2270 2275 2280

Glu Arg Ser Pro Val Ile Gln Thr Leu Asp Val Ser Ser Ser Glu
2285 2290 2295

Pro Asp Thr Thr Ala Ser Trp Val Ile His Pro Ala Glu Thr Ile
2300 2305 2310

Pro Thr Val Ser Lys Thr Thr Pro Asn Phe Phe His Ser Glu Leu
2315 2320 2325

Asp Thr Val Ser Ser Thr Ala Thr Ser His Gly Ala Asp Val Ser
2330 2335 2340

Ser Ala Ile Pro Thr Asn Ile Ser Pro Ser Glu Leu Asp Ala Leu
2345 2350 2355

Thr Pro Leu Val Thr Ile Ser Gly Thr Asp Thr Ser Thr Thr Phe
2360 2365 2370

Pro Thr Leu Thr Lys Ser Pro His Glu Thr Glu Thr Arg Thr Thr
2375 2380 2385

Trp Leu Thr His Pro Ala Glu Thr Ser Ser Thr Ile Pro Arg Thr
2390 2395 2400

Ile Pro Asn Phe Ser His His Glu Ser Asp Ala Thr Pro Ser Ile
2405 2410 2415

Ala Thr Ser Pro Gly Ala Glu Thr Ser Ser Ala Ile Pro Ile Met
2420 2425 2430

Thr Val Ser Pro Gly Ala Glu Asp Leu Val Thr Ser Gln Val Thr
2435 2440 2445

Ser Ser Gly Thr Asp Arg Asn Met Thr Ile Pro Thr Leu Thr Leu
2450 2455 2460

Ser Pro Gly Glu Pro Lys Thr Ile Ala Ser Leu Val Thr His Pro
2465 2470 2475

Glu Ala Gln Thr Ser Ser Ala Ile Pro Thr Ser Thr Ile Ser Pro
2480 2485 2490

Ala Val Ser Arg Leu Val Thr Ser Met Val Thr Ser Leu Ala Ala
2495 2500 2505

Lys Thr Ser Thr Thr Asn Arg Ala Leu Thr Asn Ser Pro Gly Glu
2510 2515 2520

Pro Ala Thr Thr Val Ser Leu Val Thr His Ser Ala Gln Thr Ser
2525 2530 2535

Pro Thr Val Pro Trp Thr Thr Ser Ile Phe Phe His Ser Lys Ser
2540 2545 2550

Asp Thr Thr Pro Ser Met Thr Thr Ser His Gly Ala Glu Ser Ser
2555 2560 2565

Ser Ala Val Pro Thr Pro Thr Val Ser Thr Glu Val Pro Gly Val
2570 2575 2580

Val Thr Pro Leu Val Thr Ser Ser Arg Ala Val Ile Ser Thr Thr
2585 2590 2595

Ile Pro Ile Leu Thr Leu Ser Pro Gly Glu Pro Glu Thr Thr Pro
2600 2605 2610

Ser Met Ala Thr Ser His Gly Glu Glu Ala Ser Ser Ala Ile Pro
2615 2620 2625

Thr Pro Thr Val Ser Pro Gly Val Pro Gly Val Val Thr Ser Leu
2630 2635 2640

Val Thr Ser Ser Arg Ala Val Thr Ser Thr Thr Ile Pro Ile Leu
2645 2650 2655

Thr Phe Ser Leu Gly Glu Pro Glu Thr Thr Pro Ser Met Ala Thr
2660 2665 2670

Ser His Gly Thr Glu Ala Gly Ser Ala Val Pro Thr Val Leu Pro
2675 2680 2685

Glu Val Pro Gly Met Val Thr Ser Leu Val Ala Ser Ser Arg Ala
2690 2695 2700

Val Thr Ser Thr Thr Leu Pro Thr Leu Thr Leu Ser Pro Gly Glu
2705 2710 2715

Pro Glu Thr Thr Pro Ser Met Ala Thr Ser His Gly Ala Glu Ala
2720 2725 2730

Ser Ser Thr Val Pro Thr Val Ser Pro Glu Val Pro Gly Val Val
2735 2740 2745

Thr Ser Leu Val Thr Ser Ser Ser Gly Val Asn Ser Thr Ser Ile
2750 2755 2760

Pro Thr Leu Ile Leu Ser Pro Gly Glu Leu Glu Thr Thr Pro Ser
2765 2770 2775

Met Ala Thr Ser His Gly Ala Glu Ala Ser Ser Ala Val Pro Thr
2780 2785 2790

Pro Thr Val Ser Pro Gly Val Ser Gly Val Val Thr Pro Leu Val
2795 2800 2805

Thr Ser Ser Arg Ala Val Thr Ser Thr Thr Ile Pro Ile Leu Thr
2810 2815 2820

Leu Ser Ser Ser Glu Pro Glu Thr Thr Pro Ser Met Ala Thr Ser
2825 2830 2835

His Gly Val Glu Ala Ser Ser Ala Val Leu Thr Val Ser Pro Glu
2840 2845 2850

Val Pro Gly Met Val Thr Phe Leu Val Thr Ser Ser Arg Ala Val
2855 2860 2865

Thr Ser Thr Thr Ile Pro Thr Leu Thr Ile Ser Ser Asp Glu Pro
2870 2875 2880

Glu Thr Thr Thr Ser Leu Val Thr His Ser Glu Ala Lys Met Ile
2885 2890 2895

Ser Ala Ile Pro Thr Leu Gly Val Ser Pro Thr Val Gln Gly Leu
2900 2905 2910

Val Thr Ser Leu Val Thr Ser Ser Gly Ser Glu Thr Ser Ala Phe
2915 2920 2925

Ser Asn Leu Thr Val Ala Ser Ser Gln Pro Glu Thr Ile Asp Ser
2930 2935 2940

Trp Val Ala His Pro Gly Thr Glu Ala Ser Ser Val Val Pro Thr
2945 2950 2955

Leu Thr Val Ser Thr Gly Glu Pro Phe Thr Asn Ile Ser Leu Val
2960 2965 2970

Thr His Pro Ala Glu Ser Ser Ser Thr Leu Pro Arg Thr Thr Ser
2975 2980 2985

Arg Phe Ser His Ser Glu Leu Asp Thr Met Pro Ser Thr Val Thr
2990 2995 3000

Ser Pro Glu Ala Glu Ser Ser Ser Ala Ile Ser Thr Thr Ile Ser
3005 3010 3015

Pro Gly Ile Pro Gly Val Leu Thr Ser Leu Val Thr Ser Ser Gly
3020 3025 3030

Arg Asp Ile Ser Ala Thr Phe Pro Thr Val Pro Glu Ser Pro His
3035 3040 3045

Glu Ser Glu Ala Thr Ala Ser Trp Val Thr His Pro Ala Val Thr
3050 3055 3060

Ser Thr Thr Val Pro Arg Thr Thr Pro Asn Tyr Ser His Ser Glu
3065 3070 3075

Pro Asp Thr Thr Pro Ser Ile Ala Thr Ser Pro Gly Ala Glu Ala
3080 3085 3090

Thr Ser Asp Phe Pro Thr Ile Thr Val Ser Pro Asp Val Pro Asp
3095 3100 3105

Met Val Thr Ser Gln Val Thr Ser Ser Gly Thr Asp Thr Ser Ile
3110 3115 3120

Thr Ile Pro Thr Leu Thr Leu Ser Ser Gly Glu Pro Glu Thr Thr
3125 3130 3135

Thr Ser Phe Ile Thr Tyr Ser Glu Thr His Thr Ser Ser Ala Ile
3140 3145 3150

Pro Thr Leu Pro Val Ser Pro Asp Ala Ser Lys Met Leu Thr Ser
3155 3160 3165

Leu Val Ile Ser Ser Gly Thr Asp Ser Thr Thr Thr Phe Pro Thr
3170 3175 3180

Leu Thr Glu Thr Pro Tyr Glu Pro Glu Thr Thr Ala Ile Gln Leu
3185 3190 3195

Ile His Pro Ala Glu Thr Asn Thr Met Val Pro Arg Thr Thr Pro
3200 3205 3210

Lys Phe Ser His Ser Lys Ser Asp Thr Thr Leu Pro Val Ala Ile
3215 3220 3225

Thr Ser Pro Gly Pro Glu Ala Ser Ser Ala Val Ser Thr Thr Thr
3230 3235 3240

Ile Ser Pro Asp Met Ser Asp Leu Val Thr Ser Leu Val Pro Ser
3245 3250 3255

Ser Gly Thr Asp Thr Ser Thr Thr Phe Pro Thr Leu Ser Glu Thr
3260 3265 3270

Pro Tyr Glu Pro Glu Thr Thr Ala Thr Trp Leu Thr His Pro Ala
3275 3280 3285

Glu Thr Ser Thr Thr Val Ser Gly Thr Ile Pro Asn Phe Ser His
3290 3295 3300

Arg Gly Ser Asp Thr Ala Pro Ser Met Val Thr Ser Pro Gly Val
3305 3310 3315

Asp Thr Arg Ser Gly Val Pro Thr Thr Thr Ile Pro Pro Ser Ile
3320 3325 3330

Pro Gly Val Val Thr Ser Gln Val Thr Ser Ser Ala Thr Asp Thr
3335 3340 3345

Ser Thr Ala Ile Pro Thr Leu Thr Pro Ser Pro Gly Glu Pro Glu
3350 3355 3360

Thr Thr Ala Ser Ser Ala Thr His Pro Gly Thr Gln Thr Gly Phe
3365 3370 3375

Thr Val Pro Ile Arg Thr Val Pro Ser Ser Glu Pro Asp Thr Met
3380 3385 3390

Ala Ser Trp Val Thr His Pro Pro Gln Thr Ser Thr Pro Val Ser
3395 3400 3405

Arg Thr Thr Ser Ser Phe Ser His Ser Ser Pro Asp Ala Thr Pro
3410 3415 3420

Val Met Ala Thr Ser Pro Arg Thr Glu Ala Ser Ser Ala Val Leu
3425 3430 3435

Thr Thr Ile Ser Pro Gly Ala Pro Glu Met Val Thr Ser Gln Ile
3440 3445 3450

Thr Ser Ser Gly Ala Ala Thr Ser Thr Thr Val Pro Thr Leu Thr
3455 3460 3465

His Ser Pro Gly Met Pro Glu Thr Thr Ala Leu Leu Ser Thr His
3470 3475 3480

Pro Arg Thr Glu Thr Ser Lys Thr Phe Pro Ala Ser Thr Val Phe
3485 3490 3495

Pro Gln Val Ser Glu Thr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Arg Pro Gly
3500 3505 3510

Ala Glu Thr Ser Thr Ala Leu Pro Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu
3515 3520 3525

Phe Thr Leu Leu Val Thr Gly Thr Ser Arg Val Asp Leu Ser Pro
3530 3535 3540

Thr Ala Ser Pro Gly Val Ser Ala Lys Thr Ala Pro Leu Ser Thr
3545 3550 3555

His Pro Gly Thr Glu Thr Ser Thr Met Ile Pro Thr Ser Thr Leu
3560 3565 3570

Ser Leu Gly Leu Leu Glu Thr Thr Gly Leu Leu Ala Thr Ser Ser
3575 3580 3585

Ser Ala Glu Thr Ser Thr Ser Thr Leu Thr Leu Thr Val Ser Pro
3590 3595 3600

Ala Val Ser Gly Leu Ser Ser Ala Ser Ile Thr Thr Asp Lys Pro
3605 3610 3615

Gln Thr Val Thr Ser Trp Asn Thr Glu Thr Ser Pro Ser Val Thr
3620 3625 3630

Ser Val Gly Pro Pro Glu Phe Ser Arg Thr Val Thr Gly Thr Thr
3635 3640 3645

Met Thr Leu Ile Pro Ser Glu Met Pro Thr Pro Pro Lys Thr Ser
3650 3655 3660

His Gly Glu Gly Val Ser Pro Thr Thr Ile Leu Arg Thr Thr Met
3665 3670 3675

Val Glu Ala Thr Asn Leu Ala Thr Thr Gly Ser Ser Pro Thr Val
3680 3685 3690

Ala Lys Thr Thr Thr Thr Phe Asn Thr Leu Ala Gly Ser Leu Phe
3695 3700 3705

Thr Pro Leu Thr Thr Pro Gly Met Ser Thr Leu Ala Ser Glu Ser
3710 3715 3720

Val Thr Ser Arg Thr Ser Tyr Asn His Arg Ser Trp Ile Ser Thr
3725 3730 3735

Thr Ser Ser Tyr Asn Arg Arg Tyr Trp Thr Pro Ala Thr Ser Thr
    3740   3745   3750

Pro Val Thr Ser Thr Phe Ser Pro Gly Ile Ser Thr Ser Ser Ile
    3755   3760   3765

Pro Ser Ser Thr Ala Ala Thr Val Pro Phe Met Val Pro Phe Thr
    3770   3775   3780

Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu Asp Met Arg
    3785   3790   3795

His Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Ala Thr Glu Arg Glu Leu Gln
    3800   3805   3810

Gly Leu Leu Lys Pro Leu Phe Arg Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Leu
    3815   3820   3825

Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Ala Ser Leu Arg Pro Glu Lys Asp Ser
    3830   3835   3840

Ser Ala Thr Ala Val Asp Ala Ile Cys Thr His Arg Pro Asp Pro
    3845   3850   3855

Glu Asp Leu Gly Leu Asp Arg Glu Arg Leu Tyr Trp Glu Leu Ser
    3860   3865   3870

Asn Leu Thr Asn Gly Ile Gln Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp
    3875   3880   3885

Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Arg Ser Ser Met
    3890   3895   3900

Pro Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr Val Asp Val Gly Thr
    3905   3910   3915

Ser Gly Thr Pro Ser Ser Ser Pro Ser Pro Thr Thr Ala Gly Pro
    3920   3925   3930

Leu Leu Met Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln
    3935   3940   3945

Tyr Glu Glu Asp Met Arg Arg Thr Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr
    3950   3955   3960

Met Glu Ser Val Leu Gln Gly Leu Leu Lys Pro Leu Phe Lys Asn
    3965   3970   3975

Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu
3980 3985 3990

Arg Pro Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp Ala Ile Cys
3995 4000 4005

Thr His Arg Leu Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asn Arg Glu Gln
4010 4015 4020

Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Lys Leu Thr Asn Asp Ile Glu Glu Leu
4025 4030 4035

Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe
4040 4045 4050

Thr His Gln Ser Ser Val Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser
4055 4060 4065

Thr Val Asp Leu Arg Thr Ser Gly Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ser
4070 4075 4080

Pro Thr Ile Met Ala Ala Gly Pro Leu Leu Val Pro Phe Thr Leu
4085 4090 4095

Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Gly Glu Asp Met Gly His
4100 4105 4110

Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly
4115 4120 4125

Leu Leu Gly Pro Ile Phe Lys Asn Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr
4130 4135 4140

Ser Gly Cys Arg Leu Thr Ser Leu Arg Ser Glu Lys Asp Gly Ala
4145 4150 4155

Ala Thr Gly Val Asp Ala Ile Cys Ile His His Leu Asp Pro Lys
4160 4165 4170

Ser Pro Gly Leu Asn Arg Glu Arg Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln
4175 4180 4185

Leu Thr Asn Gly Ile Lys Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg
4190 4195 4200

Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Arg Thr Ser Val Pro
4205 4210 4215

Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr Val Asp Leu Gly Thr Ser
4220 4225 4230

Gly Thr Pro Phe Ser Leu Pro Ser Pro Ala Thr Ala Gly Pro Leu
4235 4240 4245

Leu Val Leu Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Lys Tyr
4250 4255 4260

Glu Glu Asp Met His Arg Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr
4265 4270 4275

Glu Arg Val Leu Gln Thr Leu Val Gly Pro Met Phe Lys Asn Thr
4280 4285 4290

Ser Val Gly Leu Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg
4295 4300 4305

Ser Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp Ala Ile Cys Thr
4310 4315 4320

His Arg Leu Asp Pro Lys Ser Pro Gly Val Asp Arg Glu Gln Leu
4325 4330 4335

Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr Asn Gly Ile Lys Glu Leu Gly
4340 4345 4350

Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr
4355 4360 4365

His Trp Ile Pro Val Pro Thr Ser Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr
4370 4375 4380

Val Asp Leu Gly Ser Gly Thr Pro Ser Ser Leu Pro Ser Pro Thr
4385 4390 4395

Ser Ala Thr Ala Gly Pro Leu Leu Val Pro Phe Thr Leu Asn Phe
4400 4405 4410

Thr Ile Thr Asn Leu Lys Tyr Glu Glu Asp Met His Cys Pro Gly
4415 4420 4425

Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Ser Leu Leu
4430 4435 4440

Gly Pro Met Phe Lys Asn Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly
4445 4450 4455

Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Ser Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr
4460 4465 4470

Gly Val Asp Ala Ile Cys Thr His Arg Leu Asp Pro Lys Ser Pro
4475 4480 4485

Gly Val Asp Arg Glu Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr
4490 4495 4500

Asn Gly Ile Lys Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser
4505 4510 4515

Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Gln Thr Ser Ala Pro Asn Thr
4520 4525 4530

Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr Val Asp Leu Gly Thr Ser Gly Thr
4535 4540 4545

Pro Ser Ser Leu Pro Ser Pro Thr Ser Ala Gly Pro Leu Leu Val
4550 4555 4560

Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu
4565 4570 4575

Asp Met His His Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg
4580 4585 4590

Val Leu Gln Gly Leu Leu Gly Pro Met Phe Lys Asn Thr Ser Val
4595 4600 4605

Gly Leu Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu
4610 4615 4620

Lys Asn Gly Ala Ala Thr Gly Met Asp Ala Ile Cys Ser His Arg
4625 4630 4635

Leu Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asn Arg Glu Gln Leu Tyr Trp
4640 4645 4650

Glu Leu Ser Gln Leu Thr His Gly Ile Lys Glu Leu Gly Pro Tyr
4655 4660 4665

Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Arg
4670 4675 4680

Ser Ser Val Ala Pro Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr Val Asp
4685 4690 4695

Leu Gly Thr Ser Gly Thr Pro Ser Ser Leu Pro Ser Pro Thr Thr
4700 4705 4710

Ala Val Pro Leu Leu Val Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr
4715 4720 4725

Asn Leu Gln Tyr Gly Glu Asp Met Arg His Pro Gly Ser Arg Lys
4730 4735 4740

Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Gly Pro Leu
4745 4750 4755

Phe Lys Asn Ser Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu
4760 4765 4770

Ile Ser Leu Arg Ser Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp
4775 4780 4785

Ala Ile Cys Thr His His Leu Asn Pro Gln Ser Pro Gly Leu Asp
4790 4795 4800

Arg Glu Gln Leu Tyr Trp Gln Leu Ser Gln Met Thr Asn Gly Ile
4805 4810 4815

Lys Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val
4820 4825 4830

Asn Gly Phe Thr His Arg Ser Ser Gly Leu Thr Thr Ser Thr Pro
4835 4840 4845

Trp Thr Ser Thr Val Asp Leu Gly Thr Ser Gly Thr Pro Ser Pro
4850 4855 4860

Val Pro Ser Pro Thr Thr Ala Gly Pro Leu Leu Val Pro Phe Thr
4865 4870 4875

Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu Asp Met His
4880 4885 4890

Arg Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Ala Thr Glu Arg Val Leu Gln
4895 4900 4905

Gly Leu Leu Ser Pro Ile Phe Lys Asn Ser Ser Val Gly Pro Leu
4910 4915 4920

Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Ser Leu Arg Pro Glu Lys Asp Gly
4925 4930 4935

Ala Ala Thr Gly Met Asp Ala Val Cys Leu Tyr His Pro Asn Pro
4940 4945 4950

Lys Arg Pro Gly Leu Asp Arg Glu Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser
4955 4960 4965

Gln Leu Thr His Asn Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr Ser Leu Asp
4970 4975 4980

Arg Asp Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Gln Asn Ser Val
4985 4990 4995

Pro Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr Val Tyr Trp Ala Thr
5000 5005 5010

Thr Gly Thr Pro Ser Ser Phe Pro Gly His Thr Glu Pro Gly Pro
5015 5020 5025

Leu Leu Ile Pro Phe Thr Phe Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu His
5030 5035 5040

Tyr Glu Glu Asn Met Gln His Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr
5045 5050 5055

Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Lys Pro Leu Phe Lys Asn
5060 5065 5070

Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu
5075 5080 5085

Arg Pro Glu Lys Gln Glu Ala Ala Thr Gly Val Asp Thr Ile Cys
5090 5095 5100

Thr His Arg Val Asp Pro Ile Gly Pro Gly Leu Asp Arg Glu Arg
5105 5110 5115

Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr Asn Ser Ile Thr Glu Leu
5120 5125 5130

Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asp Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe
5135 5140 5145

Asn Pro Trp Ser Ser Val Pro Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser
5150 5155 5160

Thr Val His Leu Ala Thr Ser Gly Thr Pro Ser Ser Leu Pro Gly
5165 5170 5175

His Thr Ala Pro Val Pro Leu Leu Ile Pro Phe Thr Leu Asn Phe
5180 5185 5190

Thr Ile Thr Asn Leu His Tyr Glu Glu Asn Met Gln His Pro Gly
5195 5200 5205

Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu
5210 5215 5220

Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly
5225 5230 5235

Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu Lys His Gly Ala Ala Thr
5240 5245 5250

Gly Val Asp Ala Ile Cys Thr Leu Arg Leu Asp Pro Thr Gly Pro
5255 5260 5265

Gly Leu Asp Arg Glu Arg Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr
5270 5275 5280

Asn Ser Val Thr Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asp Ser
5285 5290 5295

Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Arg Ser Ser Val Pro Thr Thr
5300 5305 5310

Ser Ile Pro Gly Thr Ser Ala Val His Leu Glu Thr Ser Gly Thr
5315 5320 5325

Pro Ala Ser Leu Pro Gly His Thr Ala Pro Gly Pro Leu Leu Val
5330 5335 5340

Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu
5345 5350 5355

Asp Met Arg His Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg
5360 5365 5370

Val Leu Gln Gly Leu Leu Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val
5375 5380 5385

Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu
5390 5395 5400

Lys Arg Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp Thr Ile Cys Thr His Arg
5405 5410 5415

Leu Asp Pro Leu Asn Pro Gly Leu Asp Arg Glu Gln Leu Tyr Trp
5420 5425 5430

Glu Leu Ser Lys Leu Thr Arg Gly Ile Ile Glu Leu Gly Pro Tyr
5435 5440 5445

Leu Leu Asp Arg Gly Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Arg
5450 5455 5460

Asn Phe Val Pro Ile Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr Val His
5465 5470 5475

Leu Gly Thr Ser Glu Thr Pro Ser Ser Leu Pro Arg Pro Ile Val
5480 5485 5490

Pro Gly Pro Leu Leu Val Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr
5495 5500 5505

Asn Leu Gln Tyr Glu Glu Ala Met Arg His Pro Gly Ser Arg Lys
5510 5515 5520

Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Arg Pro Leu
5525 5530 5535

Phe Lys Asn Thr Ser Ile Gly Pro Leu Tyr Ser Ser Cys Arg Leu
5540 5545 5550

Thr Leu Leu Arg Pro Glu Lys Asp Lys Ala Ala Thr Arg Val Asp
5555 5560 5565

Ala Ile Cys Thr His His Pro Asp Pro Gln Ser Pro Gly Leu Asn
5570 5575 5580

Arg Glu Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr His Gly Ile
5585 5590 5595

Thr Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asp Ser Leu Tyr Val
5600 5605 5610

Asp Gly Phe Thr His Trp Ser Pro Ile Pro Thr Thr Ser Thr Pro
5615 5620 5625

Gly Thr Ser Ile Val Asn Leu Gly Thr Ser Gly Ile Pro Pro Ser
5630 5635 5640

Leu Pro Glu Thr Thr Ala Thr Gly Pro Leu Leu Val Pro Phe Thr
5645 5650 5655

Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu Asn Met Gly
5660 5665 5670

His Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Ile Thr Glu Ser Val Leu Gln
5675 5680 5685

Gly Leu Leu Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val Gly Pro Leu
5690 5695 5700

Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu Lys Asp Gly
5705 5710 5715

Val Ala Thr Arg Val Asp Ala Ile Cys Thr His Arg Pro Asp Pro
5720 5725 5730

Lys Ile Pro Gly Leu Asp Arg Gln Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser
5735 5740 5745

Gln Leu Thr His Ser Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp
5750 5755 5760

Arg Asp Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr Gln Arg Ser Ser Val
5765 5770 5775

Pro Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr Phe Thr Val Gln Pro Glu Thr
5780 5785 5790

Ser Glu Thr Pro Ser Ser Leu Pro Gly Pro Thr Ala Thr Gly Pro
5795 5800 5805

Val Leu Leu Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Ile Asn Leu Gln
5810 5815 5820

Tyr Glu Glu Asp Met His Arg Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr
5825 5830 5835

Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Met Pro Leu Phe Lys Asn
5840 5845 5850

Thr Ser Val Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu
5855 5860 5865

Arg Pro Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Arg Val Asp Ala Val Cys
5870 5875 5880

Thr His Arg Pro Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asp Arg Glu Arg
5885 5890 5895

Leu Tyr Trp Lys Leu Ser Gln Leu Thr His Gly Ile Thr Glu Leu
5900 5905 5910

Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg His Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe
5915 5920 5925

Thr His Gln Ser Ser Met Thr Thr Thr Arg Thr Pro Asp Thr Ser
5930 5935 5940

Thr Met His Leu Ala Thr Ser Arg Thr Pro Ala Ser Leu Ser Gly
5945 5950 5955

Pro Thr Thr Ala Ser Pro Leu Leu Val Leu Phe Thr Ile Asn Phe
5960 5965 5970

Thr Ile Thr Asn Leu Arg Tyr Glu Glu Asn Met His His Pro Gly
5975 5980 5985

Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu
5990 5995 6000

Arg Pro Val Phe Lys Asn Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly
6005 6010 6015

Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Lys Lys Asp Gly Ala Ala Thr
6020 6025 6030

Lys Val Asp Ala Ile Cys Thr Tyr Arg Pro Asp Pro Lys Ser Pro
6035 6040 6045

Gly Leu Asp Arg Glu Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr
6050 6055 6060

His Ser Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asp Ser
6065 6070 6075

Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Thr Thr
6080 6085 6090

Ser Ile Pro Gly Thr Pro Thr Val Asp Leu Gly Thr Ser Gly Thr
6095 6100 6105

Pro Val Ser Lys Pro Gly Pro Ser Ala Ala Ser Pro Leu Leu Val
6110 6115 6120

Leu Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Arg Tyr Glu Glu
6125 6130 6135

Asn Met Gln His Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg
6140 6145 6150

Val Leu Gln Gly Leu Leu Arg Ser Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val
6155 6160 6165

Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu
6170 6175 6180

Lys Asp Gly Thr Ala Thr Gly Val Asp Ala Ile Cys Thr His His
6185 6190 6195

Pro Asp Pro Lys Ser Pro Arg Leu Asp Arg Glu Gln Leu Tyr Trp
6200 6205 6210

Glu Leu Ser Gln Leu Thr His Asn Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr
6215 6220 6225

Ala Leu Asp Asn Asp Ser Leu Phe Val Asn Gly Phe Thr His Arg
6230 6235 6240

Ser Ser Val Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr Pro Thr Val Tyr
6245 6250 6255

Leu Gly Ala Ser Lys Thr Pro Ala Ser Ile Phe Gly Pro Ser Ala
6260 6265 6270

Ala Ser His Leu Leu Ile Leu Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr
6275 6280 6285

Asn Leu Arg Tyr Glu Glu Asn Met Trp Pro Gly Ser Arg Lys Phe
6290 6295 6300

Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Arg Pro Leu Phe
6305 6310 6315

Lys Asn Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr
6320 6325 6330

Leu Leu Arg Pro Glu Lys Asp Gly Glu Ala Thr Gly Val Asp Ala
6335 6340 6345

Ile Cys Thr His Arg Pro Asp Pro Thr Gly Pro Gly Leu Asp Arg
6350 6355 6360

Glu Gln Leu Tyr Leu Glu Leu Ser Gln Leu Thr His Ser Ile Thr
6365 6370 6375

Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asp Ser Leu Tyr Val Asn
6380 6385 6390

Gly Phe Thr His Arg Ser Ser Val Pro Thr Thr Ser Thr Gly Val
6395 6400 6405

Val Ser Glu Glu Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Asn Asn Leu
6410 6415 6420

Arg Tyr Met Ala Asp Met Gly Gln Pro Gly Ser Leu Lys Phe Asn
6425 6430 6435

Ile Thr Asp Asn Val Met Gln His Leu Leu Ser Pro Leu Phe Gln
6440 6445 6450

Arg Ser Ser Leu Gly Ala Arg Tyr Thr Gly Cys Arg Val Ile Ala
6455 6460 6465

Leu Arg Ser Val Lys Asn Gly Ala Glu Thr Arg Val Asp Leu Leu
6470 6475 6480

Cys Thr Tyr Leu Gln Pro Leu Ser Gly Pro Gly Leu Pro Ile Lys
6485 6490 6495

Gln Val Phe His Glu Leu Ser Gln Gln Thr His Gly Ile Thr Arg
6500 6505 6510

Leu Gly Pro Tyr Ser Leu Asp Lys Asp Ser Leu Tyr Leu Asn Gly
6515 6520 6525

Tyr Asn Glu Pro Gly Pro Asp Glu Pro Pro Thr Thr Pro Lys Pro
6530 6535 6540

Ala Thr Thr Phe Leu Pro Pro Leu Ser Glu Ala Thr Thr Ala Met
6545 6550 6555

Gly Tyr His Leu Lys Thr Leu Thr Leu Asn Phe Thr Ile Ser Asn
6560 6565 6570

Leu Gln Tyr Ser Pro Asp Met Gly Lys Gly Ser Ala Thr Phe Asn
6575 6580 6585

Ser Thr Glu Gly Val Leu Gln His Leu Leu Arg Pro Leu Phe Gln
6590 6595 6600

Lys Ser Ser Met Gly Pro Phe Tyr Leu Gly Cys Gln Leu Ile Ser
6605 6610 6615

Leu Arg Pro Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp Thr Thr
6620 6625 6630

Cys Thr Tyr His Pro Asp Pro Val Gly Pro Gly Leu Asp Ile Gln
6635 6640 6645

Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr His Gly Val Thr Gln
6650 6655 6660

Leu Gly Phe Tyr Val Leu Asp Arg Asp Ser Leu Phe Ile Asn Gly
6665 6670 6675

Tyr Ala Pro Gln Asn Leu Ser Ile Arg Gly Glu Tyr Gln Ile Asn
6680 6685 6690

Phe His Ile Val Asn Trp Asn Leu Ser Asn Pro Asp Pro Thr Ser
6695 6700 6705

Ser Glu Tyr Ile Thr Leu Leu Arg Asp Ile Gln Asp Lys Val Thr
6710 6715 6720

Thr Leu Tyr Lys Gly Ser Gln Leu His Asp Thr Phe Arg Phe Cys
6725 6730 6735

Leu Val Thr Asn Leu Thr Met Asp Ser Val Leu Val Thr Val Lys
6740 6745 6750

Ala Leu Phe Ser Ser Asn Leu Asp Pro Ser Leu Val Glu Gln Val
6755 6760 6765

Phe Leu Asp Lys Thr Leu Asn Ala Ser Phe His Trp Leu Gly Ser
6770 6775 6780

Thr Tyr Gln Leu Val Asp Ile His Val Thr Glu Met Glu Ser Ser
6785 6790 6795

Val Tyr Gln Pro Thr Ser Ser Ser Ser Thr Gln His Phe Tyr Leu
6800 6805 6810

Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Pro Tyr Ser Gln Asp Lys Ala Gln
6815 6820 6825

Pro Gly Thr Thr Asn Tyr Gln Arg Asn Lys Arg Asn Ile Glu Asp
6830 6835 6840

Ala Leu Asn Gln Leu Phe Arg Asn Ser Ser Ile Lys Ser Tyr Phe
6845 6850 6855

Ser Asp Cys Gln Val Ser Thr Phe Arg Ser Val Pro Asn Arg His
    6860 6865 6870

His Thr Gly Val Asp Ser Leu Cys Asn Phe Ser Pro Leu Ala Arg
    6875 6880 6885

Arg Val Asp Arg Val Ala Ile Tyr Glu Glu Phe Leu Arg Met Thr
    6890 6895 6900

Arg Asn Gly Thr Gln Leu Gln Asn Phe Thr Leu Asp Arg Ser Ser
    6905 6910 6915

Val Leu Val Asp Gly Tyr Ser Pro Asn Arg Asn Glu Pro Leu Thr
    6920 6925 6930

Gly Asn Ser Asp Leu Pro Phe Trp Ala Val Ile Leu Ile Gly Leu
    6935 6940 6945

Ala Gly Leu Leu Gly Leu Ile Thr Cys Leu Ile Cys Gly Val Leu
    6950 6955 6960

Val Thr Thr Arg Arg Arg Lys Lys Glu Gly Glu Tyr Asn Val Gln
    6965 6970 6975

Gln Gln Cys Pro Gly Tyr Tyr Gln Ser His Leu Asp Leu Glu Asp
    6980 6985 6990

Leu Gln
    6995

<210> 53
<211> 2187
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 53
tgccaggctc tccaccccca cttcccaatt gaggaaaccg aggcagagga ggctcagcgc 60

cacgcactcc tctttctgcc tggccggcca ctcccgtctg ctgtgacgcg cggacagaga 120

gctaccggtg gacccacggt gcctccctcc ctgggatcta cacagaccat ggccttgcca 180

acggctcgac ccctgttggg gtcctgtggg acccccgccc tcggcagcct cctgttcctg 240

ctcttcagcc tcggatgggt gcagccctcg aggaccctgg ctggagagac agggcaggag 300

gctgcgcccc tggacggagt cctggccaac ccacctaaca tttccagcct ctcccctcgc 360

caactccttg gcttcccgtg tgcggaggtg tccggcctga gcacggagcg tgtccgggag 420

ctggctgtgg ccttggcaca gaagaatgtc aagctctcaa cagagcagct gcgctgtctg 480

gctcaccggc tctctgagcc ccccgaggac ctggacgccc tcccattgga cctgctgcta 540

ttcctcaacc cagatgcgtt ctcggggccc caggcctgca cccgtttctt ctcccgcatc 600

acgaaggcca atgtggacct gctcccgagg ggggctcccg agcgacagcg gctgctgcct 660

gcggctctgg cctgctgggg tgtgcggggg tctctgctga gcgaggctga tgtgcgggct 720

ctgggaggcc tggcttgcga cctgcctggg cgctttgtgg ccgagtcggc cgaagtgctg 780

ctaccccggc tggtgagctg cccgggaccc ctggaccagg accagcagga ggcagccagg 840

gcggctctgc agggcggggg acccccctac ggcccccgt cgacatggtc tgtctccacg 900

atggacgctc tgcggggcct gctgcccgtg ctgggccagc ccatcatccg cagcatcccg 960

cagggcatcg tggccgcgtg gcggcaacgc tcctctcggg acccatcctg gcggcagcct 1020

gaacggacca tcctccggcc gcggttccgg cgggaagtgg agaagacagc ctgtccttca 1080

ggcaagaagg cccgcgagat agacgagagc ctcatcttct acaagaagtg ggagctggaa 1140

gcctgcgtgg atgcggccct gctggccacc cagatggacc gcgtgaacgc catccccttc 1200

acctacgagc agctggacgt cctaaagcat aaactggatg agctctaccc acaaggttac 1260

cccgagtctg tgatccagca cctgggctac ctcttcctca agatgagccc tgaggacatt 1320

cgcaagtgga atgtgacgtc cctggagacc ctgaaggctt tgcttgaagt caacaaaggg 1380

cacgaaatga gtcctcaggt ggccaccctg atcgaccgct ttgtgaaggg aaggggccag 1440

ctagacaaag acaccctaga caccctgacc gccttctacc ctgggtacct gtgctccctc 1500

agccccgagg agctgagctc cgtgcccccc agcagcatct gggcggtcag gccccaggac 1560

ctggacacgt gtgacccaag gcagctggac gtcctctatc ccaaggcccg ccttgctttc 1620

cagaacatga acgggtccga atacttcgtg aagatccagt ccttcctggg tggggccccc 1680

acggaggatt tgaaggcgct cagtcagcag aatgtgagca tggacttggc cacgttcatg 1740

aagctgcgga cggatgcggt gctgccgttg actgtggctg aggtgcagaa acttctggga 1800

ccccacgtgg agggcctgaa ggcggaggag cggcaccgcc cggtgcggga ctggatccta 1860

cggcagcggc aggacgacct ggacacgctg gggctggggc tacagggcgg catccccaac 1920

ggctacctgg tcctagacct cagcatgcaa gaggccctct cggggacgcc ctgcctccta 1980

ggacctggac ctgttctcac cgtcctggca ctgctcctag cctccaccct ggcctgaggg 2040

ccccactccc ttgctggccc cagccctgct ggggatcccc gcctggccag gagcaggcac 2100

gggtggtccc cgttccaccc caagagaact cgcgctcagt aaacgggaac atgccccctg 2160

cagacacgta aaaaaaaaaa aaaaaaa 2187

<210> 54
<211> 622
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 54

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

Ala Leu Gly Ser Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Leu Gly Trp Val Gln
20 25 30

Pro Ser Arg Thr Leu Ala Gly Glu Thr Gly Gln Glu Ala Ala Pro Leu
35 40 45

Asp Gly Val Leu Ala Asn Pro Pro Asn Ile Ser Ser Leu Ser Pro Arg
50 55 60

Gln Leu Leu Gly Phe Pro Cys Ala Glu Val Ser Gly Leu Ser Thr Glu
65 70 75 80

Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln Lys Asn Val Lys Leu
85 90 95

Ser Thr Glu Gln Leu Arg Cys Leu Ala His Arg Leu Ser Glu Pro Pro
100 105 110

Glu Asp Leu Asp Ala Leu Pro Leu Asp Leu Leu Leu Phe Leu Asn Pro
115 120 125

Asp Ala Phe Ser Gly Pro Gln Ala Cys Thr Arg Phe Phe Ser Arg Ile
130 135 140

Thr Lys Ala Asn Val Asp Leu Leu Pro Arg Gly Ala Pro Glu Arg Gln
145 150 155 160

Arg Leu Leu Pro Ala Ala Leu Ala Cys Trp Gly Val Arg Gly Ser Leu
165 170 175

Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly Leu Ala Cys Asp Leu
180 185 190

Pro Gly Arg Phe Val Ala Glu Ser Ala Glu Val Leu Leu Pro Arg Leu
195 200 205

Val Ser Cys Pro Gly Pro Leu Asp Gln Asp Gln Gln Glu Ala Ala Arg
210 215 220

Ala Ala Leu Gln Gly Gly Gly Pro Pro Tyr Gly Pro Pro Ser Thr Trp
225 230 235 240

Ser Val Ser Thr Met Asp Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly
245 250 255

Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile Val Ala Ala Trp Arg
260 265 270

Gln Arg Ser Ser Arg Asp Pro Ser Trp Arg Gln Pro Glu Arg Thr Ile
275 280 285

Leu Arg Pro Arg Phe Arg Arg Glu Val Glu Lys Thr Ala Cys Pro Ser
290 295 300

Gly Lys Lys Ala Arg Glu Ile Asp Glu Ser Leu Ile Phe Tyr Lys Lys
305 310 315 320

Trp Glu Leu Glu Ala Cys Val Asp Ala Ala Leu Leu Ala Thr Gln Met
325 330 335

Asp Arg Val Asn Ala Ile Pro Phe Thr Tyr Glu Gln Leu Asp Val Leu
340 345 350

Lys His Lys Leu Asp Glu Leu Tyr Pro Gln Gly Tyr Pro Glu Ser Val
355 360 365

Ile Gln His Leu Gly Tyr Leu Phe Leu Lys Met Ser Pro Glu Asp Ile
370 375 380

Arg Lys Trp Asn Val Thr Ser Leu Glu Thr Leu Lys Ala Leu Leu Glu
385 390 395 400

Val Asn Lys Gly His Glu Met Ser Pro Gln Val Ala Thr Leu Ile Asp
405 410 415

Arg Phe Val Lys Gly Arg Gly Gln Leu Asp Lys Asp Thr Leu Asp Thr
420 425 430

Leu Thr Ala Phe Tyr Pro Gly Tyr Leu Cys Ser Leu Ser Pro Glu Glu
435 440 445

Leu Ser Ser Val Pro Pro Ser Ser Ile Trp Ala Val Arg Pro Gln Asp
450 455 460

Leu Asp Thr Cys Asp Pro Arg Gln Leu Asp Val Leu Tyr Pro Lys Ala
465 470 475 480

Arg Leu Ala Phe Gln Asn Met Asn Gly Ser Glu Tyr Phe Val Lys Ile
485 490 495

Gln Ser Phe Leu Gly Gly Ala Pro Thr Glu Asp Leu Lys Ala Leu Ser
500 505 510

Gln Gln Asn Val Ser Met Asp Leu Ala Thr Phe Met Lys Leu Arg Thr
515 520 525

Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly
530 535 540

Pro His Val Glu Gly Leu Lys Ala Glu Glu Arg His Arg Pro Val Arg
545 550 555 560

Asp Trp Ile Leu Arg Gln Arg Gln Asp Asp Leu Asp Thr Leu Gly Leu
565 570 575

Gly Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn Gly Tyr Leu Val Leu Asp Leu Ser
580 585 590

Met Gln Glu Ala Leu Ser Gly Thr Pro Cys Leu Leu Gly Pro Gly Pro
595 600 605

Val Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu Leu Ala Ser Thr Leu Ala
610 615 620

<210> 55
<211> 4167
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 55
accttcgcca tatatacccg gggcgctgcg ctccacctgg ccgccgcctc cagcccagca 60

cctgcggagg gagcgctgac catggctccc tggcctgaat tgggagatgc ccagcccaac 120

cccgataagt acctcgaagg ggccgcaggt cagcagccca ctgcccctga taaaagcaaa 180

gagaccaaca aaacagataa cactgaggca cctgtaacca agattgaact tctgccgtcc 240

tactccacgg ctacactgat agatgagccc actgaggtgg atgacccctg gaacctaccc 300

actcttcagg actcggggat caagtggtca gagagagaca ccaaagggaa gattctctgt 360

ttcttccaag ggattgggag attgatttta cttctcggat ttctctactt tttcgtgtgc 420

tccctggata ttcttagtag cgccttccag ctggttggag gaaaaatggc aggacagttc 480

ttcagcaaca gctctattat gtccaaccct ttgttggggc tggtgatcgg ggtgctggtg 540

accgtcttgg tgcagagctc cagcacctca acgtccatcg ttgtcagcat ggtgtcctct 600

tcattgctca ctgttcgggc tgccatcccc attatcatgg gggccaacat tggaacgtca 660

atcaccaaca ctattgttgc gctcatgcag gtgggagatc ggagtgagtt cagaagagct 720

tttgcaggag ccactgtcca tgacttcttc aactggctgt ccgtgttggt gctcttgccc 780

gtggaggtgg ccacccatta cctcgagatc ataacccagc ttatagtgga gagcttccac 840

ttcaagaatg gagaagatgc cccagatctt ctgaaagtca tcactaagcc cttcacaaag 900

ctcattgtcc agctggataa aaaagttatc agccaaattg caatgaacga tgaaaaagcg 960

aaaaacaaga gtcttgtcaa gatttggtgc aaaactttta ccaacaagac ccagattaac 1020

gtcactgttc cctcgactgc taactgcacc tccccttccc tctgttggac ggatggcatc 1080

caaaactgga ccatgaagaa tgtgacctac aaggagaaca tcgccaaatg ccagcatatc 1140

tttgtgaatt tccacctccc ggatcttgct gtgggcacca tcttgctcat actctccctg 1200

ctggtcctct gtggttgcct gatcatgatt gtcaagatcc tgggctctgt gctcaagggg 1260

caggtcgcca ctgtcatcaa gaagaccatc aacactgatt tccccttttcc ctttgcatgg 1320

ttgactggct acctggccat cctcgtcggg gcaggcatga ccttcatcgt acagagcagc 1380

tctgtgttca cgtcggcctt gaccccccctg attggaatcg gcgtgataac cattgagagg 1440

gcttatccac tcacgctggg ctccaacatc ggcaccacca ccaccgccat cctggccgcc 1500

ttagccagcc ctggcaatgc attgaggagt tcactccaga tcgccctgtg ccactttttc 1560

ttcaacatct ccggcatctt gctgtggtac ccgatcccgt tcactcgcct gcccatccgc 1620

atggccaagg ggctgggcaa catctctgcc aagtatcgct ggttcgccgt cttctacctg 1680

atcatcttct tcttcctgat cccgctgacg gtgtttggcc tctcgctggc cggctggcgg 1740

gtgctggttg gtgtcggggt tcccgtcgtc ttcatcatca tcctggtact gtgcctccga 1800

ctcctgcagt ctcgctgccc acgcgtcctg ccgaagaaac tccagaactg gaacttcctg 1860

ccgctgtgga tgcgctcgct gaagccctgg gatgccgtcg tctccaagtt caccggctgc 1920

ttccagatgc gctgctgctg ctgctgccgc gtgtgctgcc gcgcgtgctg cttgctgtgt 1980

ggctgcccca agtgctgccg ctgcagcaag tgctgcgagg acttggagga ggcgcaggag 2040

gggcaggatg tccctgtcaa ggctcctgag acctttgata acataaccat tagcagagag 2100

gctcagggtg aggtccctgc ctcggactca aagaccgaat gcacggcctt gtaggggacg 2160

ccccagattg tcagggatgg ggggatggtc cttgagtttt gcatgctctc ctccctccca 2220

cttctgcacc ctttcaccac ctcgaggaga tttgctcccc attagcgaat gaaattgatg 2280

cagtcctacc taactcgatt ccctttggct tggtggtagg cctgcagggc acttttattc 2340

caacccctgg tcactcagta atcttttact ccaggaaggc acaggatggt acctaaagag 2400

aattagagaa tgaacctggc gggacggatg tctaatcctg cgcctagctg ggttggtcag 2460

tagaacctat tttcagactc aaaaaccatc ttcagaaaga aaaggcccag ggaaggaatg 2520

tatgagaggc tctcccagat gaggaagtgt actctctatg actatcaagc tcaggcctct 2580

cccttttttt aaaccaaagt ctggcaacca agagcagcag ctccatggcc tccttgcccc 2640

agatcagcct gggtcagggg acatagtgtc attgtttgga aactgcagac cacaaggtgt 2700

gggtctatcc cacttcctag tgctccccac attccccatc agggcttcct cacgtggaca 2760

ggtgtgctag tccaggcagt tcacttgcag tttccttgtc ctcatgcttc ggggatggga 2820

gccacgcctg aactagagtt caggctggat acatgtgctc acctgctgct cttgtcttcc 2880

taagagacag agagtggggc agatggagga gaagaaagtg aggaatgagt agcatagcat 2940

tctgccaaaa gggccccaga ttcttaattt agcaaactaa gaagcccaat tcaaaagcat 3000

tgtggctaaa gtctaacgct cctctcttgg tcagataaca aaagccctcc ctgttggatc 3060

ttttgaaata aaacgtgcaa gttatccagg ctcgtagcct gcatgctgcc accttgaatc 3120

ccagggagta tctgcacctg gaatagctct ccacccctct ctgcctcctt actttctgtg 3180

caagatgact tcctgggtta acttccttct ttccatccac ccacccactg gaatctcttt 3240

ccaaacattt ttccattttc ccacagatgg gctttgatta gctgtcctct ctccatgcct 3300

gcaaagctcc agatttttgg ggaaagctgt acccaactgg actgcccagt gaactgggat 3360

cattaagtac agtcgagcac acgtgtgtgc atgggtcaaa ggggtgtgtt ccttctcatc 3420

ctagatgcct tctctgtgcc ttccacagcc tcctgcctga ttacaccact gcccccgccc 3480

caccctcagc catcccaatt cttcctggcc agtgcgctcc agccttatct aggaaaggag 3540

gagtgggtgt agccgtgcag caagattggg gcctccccca tcccagcttc tccaccatcc 3600

cagcaagtca ggatatcaga cagtcctccc ctgaccctcc cccttgtaga tatcaattcc 3660

caaacagagc caaatactct atatctatag tcacagccct gtacagcatt tttcataagt 3720

tatatagtaa atggtctgca tgatttgtgc ttctagtgct ctcatttgga aatgaggcag 3780

gcttcttcta tgaaatgtaa agaaagaaac cactttgtat attttgtaat accacctctg 3840

tggccatgcc tgccccgccc actctgtata tatgtaagtt aaacccgggc aggggctgtg 3900

gccgtctttg tactctggtg atttttaaaa attgaatctt tgtacttgca ttgattgtat 3960

aataattttg agaccaggtc tcgctgtgtt gctcaggctg gtctcaaact cctgagatca 4020

agcaatccgc ccacctcagc ctcccaaagt gctgagatca caggcgtgag ccaccaccag 4080

gcctgattgt aatttttttt tttttttttt tactggttat gggaagggag aaataaaatc 4140

atcaaaccca aaaaaaaaaa aaaaaaa 4167

<210> 56
<211> 690
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 56

Met Ala Pro Trp Pro Glu Leu Gly Asp Ala Gln Pro Asn Pro Asp Lys
1 5 10 15

Tyr Leu Glu Gly Ala Ala Gly Gln Gln Pro Thr Ala Pro Asp Lys Ser
20 25 30

Lys Glu Thr Asn Lys Thr Asp Asn Thr Glu Ala Pro Val Thr Lys Ile
35 40 45

Glu Leu Leu Pro Ser Tyr Ser Thr Ala Thr Leu Ile Asp Glu Pro Thr
50 55 60

Glu Val Asp Asp Pro Trp Asn Leu Pro Thr Leu Gln Asp Ser Gly Ile
65 70 75 80

Lys Trp Ser Glu Arg Asp Thr Lys Gly Lys Ile Leu Cys Phe Phe Gln
85 90 95

Gly Ile Gly Arg Leu Ile Leu Leu Leu Gly Phe Leu Tyr Phe Phe Val
100 105 110

Cys Ser Leu Asp Ile Leu Ser Ser Ala Phe Gln Leu Val Gly Gly Lys
115 120 125

Met Ala Gly Gln Phe Phe Ser Asn Ser Ser Ile Met Ser Asn Pro Leu
130 135 140

Leu Gly Leu Val Ile Gly Val Leu Val Thr Val Leu Val Gln Ser Ser
145 150 155 160

Ser Thr Ser Thr Ser Ile Val Val Ser Met Val Ser Ser Ser Leu Leu
165 170 175

Thr Val Arg Ala Ala Ile Pro Ile Ile Met Gly Ala Asn Ile Gly Thr
180 185 190

Ser Ile Thr Asn Thr Ile Val Ala Leu Met Gln Val Gly Asp Arg Ser
195 200 205

Glu Phe Arg Arg Ala Phe Ala Gly Ala Thr Val His Asp Phe Phe Asn
210 215 220

Trp Leu Ser Val Leu Val Leu Leu Pro Val Glu Val Ala Thr His Tyr
225 230 235 240

Leu Glu Ile Ile Thr Gln Leu Ile Val Glu Ser Phe His Phe Lys Asn
245 250 255

Gly Glu Asp Ala Pro Asp Leu Leu Lys Val Ile Thr Lys Pro Phe Thr
260 265 270

Lys Leu Ile Val Gln Leu Asp Lys Lys Val Ile Ser Gln Ile Ala Met
275 280 285

Asn Asp Glu Lys Ala Lys Asn Lys Ser Leu Val Lys Ile Trp Cys Lys
290 295 300

Thr Phe Thr Asn Lys Thr Gln Ile Asn Val Thr Val Pro Ser Thr Ala
305 310 315 320

Asn Cys Thr Ser Pro Ser Leu Cys Trp Thr Asp Gly Ile Gln Asn Trp
325 330 335

Thr Met Lys Asn Val Thr Tyr Lys Glu Asn Ile Ala Lys Cys Gln His
340 345 350

Ile Phe Val Asn Phe His Leu Pro Asp Leu Ala Val Gly Thr Ile Leu
355 360 365

Leu Ile Leu Ser Leu Leu Val Leu Cys Gly Cys Leu Ile Met Ile Val
370 375 380

Lys Ile Leu Gly Ser Val Leu Lys Gly Gln Val Ala Thr Val Ile Lys
385 390 395 400

Lys Thr Ile Asn Thr Asp Phe Pro Phe Pro Phe Ala Trp Leu Thr Gly
405 410 415

Tyr Leu Ala Ile Leu Val Gly Ala Gly Met Thr Phe Ile Val Gln Ser
420 425 430

Ser Ser Val Phe Thr Ser Ala Leu Thr Pro Leu Ile Gly Ile Gly Val
435 440 445

Ile Thr Ile Glu Arg Ala Tyr Pro Leu Thr Leu Gly Ser Asn Ile Gly
450 455 460

Thr Thr Thr Thr Ala Ile Leu Ala Ala Leu Ala Ser Pro Gly Asn Ala
465 470 475 480

Leu Arg Ser Ser Leu Gln Ile Ala Leu Cys His Phe Phe Phe Asn Ile
485 490 495

Ser Gly Ile Leu Leu Trp Tyr Pro Ile Pro Phe Thr Arg Leu Pro Ile
500 505 510

Arg Met Ala Lys Gly Leu Gly Asn Ile Ser Ala Lys Tyr Arg Trp Phe
515 520 525

Ala Val Phe Tyr Leu Ile Ile Phe Phe Phe Leu Ile Pro Leu Thr Val
530 535 540

Phe Gly Leu Ser Leu Ala Gly Trp Arg Val Leu Val Gly Val Gly Val
545 550 555 560

Pro Val Val Phe Ile Ile Ile Leu Val Leu Cys Leu Arg Leu Leu Gln
565 570 575

Ser Arg Cys Pro Arg Val Leu Pro Lys Lys Leu Gln Asn Trp Asn Phe
580 585 590

Leu Pro Leu Trp Met Arg Ser Leu Lys Pro Trp Asp Ala Val Val Ser
595 600 605

Lys Phe Thr Gly Cys Phe Gln Met Arg Cys Cys Cys Cys Cys Arg Val
610 615 620

Cys Cys Arg Ala Cys Cys Leu Leu Cys Gly Cys Pro Lys Cys Cys Arg
625 630 635 640

Cys Ser Lys Cys Cys Glu Asp Leu Glu Glu Ala Gln Glu Gly Gln Asp
645 650 655

Val Pro Val Lys Ala Pro Glu Thr Phe Asp Asn Ile Thr Ile Ser Arg
660 665 670

Glu Ala Gln Gly Glu Val Pro Ala Ser Asp Ser Lys Thr Glu Cys Thr
675 680 685

Ala Leu
690

<210> 57
<211> 4559
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 57
gcggccgccc cattcccaga ccggccgcca gcccatctgg ttagctcccg ccgctccgcg 60

ccgcccggga gtcgggagcc gcggggaacc gggcacctgc acccgcctct gggagtgagt 120

ggttccagct ggtgcctggc ctgtgtctct tggatgccct gtggcttcag tccgtctcct 180

gttgcccacc acctcgtccc tgggccgcct gataccccag cccaacagct aaggtgtgga 240

tggacagtag ggggctggct tctctcactg gtcaggggtc ttctcccctg tctgcctccc 300

ggagctagga ctgcagaggg gcctatcatg gtgcttgcag gccccctggc tgtctcgctg 360

ttgctgccca gcctcacact gctggtgtcc cacctctcca gctcccagga tgtctccagt 420

gagcccagca gtgagcagca gctgtgcgcc cttagcaagc accccaccgt ggcctttgaa 480

gacctgcagc cgtgggtctc taacttcacc taccctggag cccgggattt ctcccagctg 540

gctttggacc cctccgggaa ccagctcatc gtgggagcca ggaactacct cttcagactc 600

agccttgcca atgtctctct tcttcaggcc acagagtggg cctccagtga ggacacgcgc 660

cgctcctgcc aaagcaaagg gaagactgag gaggagtgtc agaactacgt gcgagtcctg 720

atcgtcgccg gccggaaggt gttcatgtgt ggaaccaatg ccttttcccc catgtgcacc 780

agcagacagg tggggaacct cagccggact actgagaaga tcaatggtgt ggcccgctgc 840

ccctatgacc cacgccacaa ctccacagct gtcatctcct cccaggggga gctctatgca 900

gccacggtca tcgacttctc aggtcgggac cctgccatct accgcagcct gggcagtggg 960

ccaccgcttc gcactgccca atataactcc aagtggctta atgagccaaa cttcgtggca 1020

gcctatgata ttgggctgtt tgcatacttc ttcctgcggg agaacgcagt ggagcacgac 1080

tgtggacgca ccgtgtactc tcgcgtggcc cgcgtgtgca agaatgacgt ggggggccga 1140

ttcctgctgg aggacacatg gaccacattc atgaaggccc ggctcaactg ctcccgcccg 1200

ggcgaggtcc ccttctacta taacgagctg cagagtgcct tccacttgcc agagcaggac 1260

ctcatctatg gagttttcac aaccaacgta aacagcatcg cggcttctgc tgtctgcgcc 1320

ttcaacctca gtgctatctc ccaggctttc aatggcccat ttcgctacca ggagaacccc 1380

agggctgcct ggctccccat agccaacccc atccccaatt tccagtgtgg caccctgcct 1440

gagaccggtc ccaacgagaa cctgacggag cgcagcctgc aggacgcgca gcgcctcttc 1500

ctgatgagcg aggccgtgca gccggtgaca cccgagccct gtgtcaccca ggacagcgtg 1560

cgcttctcac acctcgtggt ggacctggtg caggctaaag acacgctcta ccatgtactc 1620

tacattggca ccgagtcggg caccatcctg aaggcgctgt ccacggcgag ccgcagcctc 1680

cacggctgct acctggagga gctgcacgtg ctgccccccg ggcgccgcga gcccctgcgc 1740

agcctgcgca tcctgcacag cgcccgcgcg ctcttcgtgg ggctgagaga cggcgtcctg 1800

cgggtcccac tggagaggtg cgccgcctac cgcagccagg gggcatgcct gggggcccgg 1860

gacccgtact gtggctggga cgggaagcag caacgttgca gcacactcga ggacagctcc 1920

aacatgagcc tctggaccca gaacatcacc gcctgtcctg tgcggaatgt gacacgggat 1980

gggggcttcg gcccatggtc accatggcaa ccatgtgagc acttggatgg ggacaactca 2040

ggctcttgcc tgtgtcgagc tcgatcctgt gattcccctc gaccccgctg tgggggcctt 2100

gactgcctgg ggccagccat ccacatcgcc aactgctcca ggaatggggc gtggaccccg 2160

tggtcatcgt gggcgctgtg cagcacgtcc tgtggcatcg gcttccaggt ccgccagcga 2220

agttgcagca accctgctcc ccgccacggg ggccgcatct gcgtgggcaa gagccgggag 2280

gaacggttct gtaatgagaa cacgccttgc ccggtgccca tcttctgggc ttcctggggc 2340

tcctggagca agtgcagcag caactgtgga gggggcatgc agtcgcggcg tcgggcctgc 2400

gagaacggca actcctgcct gggctgcggc gtggagttca agacgtgcaa ccccgagggc 2460

tgccccgaag tgcggcgcaa cacccccctgg acgccgtggc tgcccgtgaa cgtgacgcag 2520

ggcggggcac ggcaggagca gcggttccgc ttcacctgcc gcgcgcccct tgcagacccg 2580

cacggcctgc agttcggcag gagaaggacc gagacgagga cctgtcccgc ggacggctcc 2640

ggctcctgcg acaccgacgc cctggtggag gacctcctgc gcagcgggag cacctccccg 2700

cacacggtga gcgggggctg ggccgcctgg ggcccgtggt cgtcctgctc ccgggactgc 2760

gagctgggct tccgcgtccg caagagaacg tgcactaacc cggagccccg caacgggggc 2820

ctgccctgcg tgggcgatgc tgccgagtac caggactgca acccccaggc ttgcccagtt 2880

cggggtgctt ggtcctgctg gacctcatgg tctccatgct cagcttcctg tggtgggggt 2940

cactatcaac gcacccgttc ctgcaccagc cccgcaccct ccccaggtga ggacatctgt 3000

ctcgggctgc acacggagga ggcactatgt gccacacagg cctgcccaga aggctggtcg 3060

ccctggtctg agtggagtaa gtgcactgac gacggagccc agagccgaag ccggcactgt 3120

gaggagctcc tcccagggtc cagcgcctgt gctggaaaca gcagccagag ccgcccctgc 3180

ccctacagcg agattcccgt catcctgcca gcctccagca tggaggaggc caccggctgt 3240

gcagggttca atctcatcca cttggtggcc acgggcatct cctgcttctt gggctctggg 3300

ctcctgaccc tagcagtgta cctgtcttgc cagcactgcc agcgtcagtc ccaggagtcc 3360

acactggtcc atcctgccac ccccaaccat ttgcactaca agggcggagg caccccgaag 3420

aatgaaaagt acacacccat ggaattcaag accctgaaca agaataactt gatccctgat 3480

gacagagcca acttctaccc attgcagcag accaatgtgt acacgactac ttactaccca 3540

agccccctga acaaacacag cttccggccc gaggcctcac ctggacaacg gtgcttcccc 3600

aacagctgat accgccgtcc tggggacttg ggcttcttgc cttcataagg cacagagcag 3660

atggagatgg gacagtggag ccagtttggt tttctccctc tgcactaggc caagaacttg 3720

ctgccttgcc tgtgggggt cccatccggc ttcagagagc tctggctggc attgaccatg 3780

ggggaaaggg ctggtttcag gctgacatat ggccgcaggt ccagttcagc ccaggtctct 3840

catggttatc ttccaaccca ctgtcacgct gacactatgc tgccatgcct gggctgtgga 3900

cctactgggc atttgaggaa ctggagaatg gagatggcaa gagggcaggc ttttaagttt 3960

gggttggaga caacttcctg tggcccccac aagctgagtc tggccttctc cagctggccc 4020

caaaaaaggc ctttgctaca tcctgattat ctctgaaagt aatcaatcaa gtggctccag 4080

tagctctgga ttttctgcca gggctgggcc attgtggtgc tgccccagta tgacatggga 4140

ccaaggccag cgcaggttat ccacctctgc ctggaagtct atactctacc cagggcatcc 4200

ctctggtcag aggcagtgag tactgggaac tggaggctga cctgtgctta gaagtccttt 4260

aatctgggct ggtacaggcc tcagccttgc cctcaatgca cgaaaggtgg cccaggagag 4320

aggatcaatg ccacaggagg cagaagtctg gcctctgtgc ctctatggag actatcttcc 4380

agttgctgct caacagagtt gttggctgag acctgcttgg gagtctctgc tggcccttca 4440

tctgttcagg aacacacaca cacacacact cacacacgca cacacaatca caatttgcta 4500

cagcaacaaa aaagacattg ggctgtggca ttattaatta aagatgatat ccagtctcc 4559

<210> 58
<211> 1202
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 58

Ala Ala Ala Pro Phe Pro Asp Arg Pro Pro Ala His Leu Val Ser Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ser Ala Pro Pro Gly Ser Arg Glu Pro Arg Gly Thr Gly His
20 25 30

Leu His Pro Pro Leu Gly Val Ser Gly Ser Ser Trp Cys Leu Ala Cys
35 40 45

Val Ser Trp Met Pro Cys Gly Phe Ser Pro Ser Pro Val Ala His His
50 55 60

Leu Val Pro Gly Pro Pro Asp Thr Pro Ala Gln Gln Leu Arg Cys Gly
65 70 75 80

Trp Thr Val Gly Gly Trp Leu Leu Ser Leu Val Arg Gly Leu Leu Pro
85 90 95

Cys Leu Pro Pro Gly Ala Arg Thr Ala Glu Gly Pro Ile Met Val Leu
100 105 110

Ala Gly Pro Leu Ala Val Ser Leu Leu Leu Pro Ser Leu Thr Leu Leu
115 120 125

Val Ser His Leu Ser Ser Ser Gln Asp Val Ser Ser Glu Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Gln Gln Leu Cys Ala Leu Ser Lys His Pro Thr Val Ala Phe Glu
145 150 155 160

Asp Leu Gln Pro Trp Val Ser Asn Phe Thr Tyr Pro Gly Ala Arg Asp
165 170 175

Phe Ser Gln Leu Ala Leu Asp Pro Ser Gly Asn Gln Leu Ile Val Gly
180 185 190

Ala Arg Asn Tyr Leu Phe Arg Leu Ser Leu Ala Asn Val Ser Leu Leu
195 200 205

Gln Ala Thr Glu Trp Ala Ser Ser Glu Asp Thr Arg Arg Ser Cys Gln
210 215 220

Ser Lys Gly Lys Thr Glu Glu Glu Cys Gln Asn Tyr Val Arg Val Leu
225 230 235 240

Ile Val Ala Gly Arg Lys Val Phe Met Cys Gly Thr Asn Ala Phe Ser
245 250 255

Pro Met Cys Thr Ser Arg Gln Val Gly Asn Leu Ser Arg Thr Thr Glu
260 265 270

Lys Ile Asn Gly Val Ala Arg Cys Pro Tyr Asp Pro Arg His Asn Ser
275 280 285

Thr Ala Val Ile Ser Ser Gln Gly Glu Leu Tyr Ala Ala Thr Val Ile
290 295 300

Asp Phe Ser Gly Arg Asp Pro Ala Ile Tyr Arg Ser Leu Gly Ser Gly
305 310 315 320

Pro Pro Leu Arg Thr Ala Gln Tyr Asn Ser Lys Trp Leu Asn Glu Pro
325 330 335

Asn Phe Val Ala Ala Tyr Asp Ile Gly Leu Phe Ala Tyr Phe Phe Leu
340 345 350

Arg Glu Asn Ala Val Glu His Asp Cys Gly Arg Thr Val Tyr Ser Arg
355 360 365

Val Ala Arg Val Cys Lys Asn Asp Val Gly Gly Arg Phe Leu Leu Glu
370 375 380

Asp Thr Trp Thr Thr Phe Met Lys Ala Arg Leu Asn Cys Ser Arg Pro
385 390 395 400

Gly Glu Val Pro Phe Tyr Tyr Asn Glu Leu Gln Ser Ala Phe His Leu
405 410 415

Pro Glu Gln Asp Leu Ile Tyr Gly Val Phe Thr Thr Asn Val Asn Ser
420 425 430

Ile Ala Ala Ser Ala Val Cys Ala Phe Asn Leu Ser Ala Ile Ser Gln
435 440 445

Ala Phe Asn Gly Pro Phe Arg Tyr Gln Glu Asn Pro Arg Ala Ala Trp
450 455 460

Leu Pro Ile Ala Asn Pro Ile Pro Asn Phe Gln Cys Gly Thr Leu Pro
465 470 475 480

Glu Thr Gly Pro Asn Glu Asn Leu Thr Glu Arg Ser Leu Gln Asp Ala
485 490 495

Gln Arg Leu Phe Leu Met Ser Glu Ala Val Gln Pro Val Thr Pro Glu
500 505 510

Pro Cys Val Thr Gln Asp Ser Val Arg Phe Ser His Leu Val Val Asp
515 520 525

Leu Val Gln Ala Lys Asp Thr Leu Tyr His Val Leu Tyr Ile Gly Thr
530 535 540

Glu Ser Gly Thr Ile Leu Lys Ala Leu Ser Thr Ala Ser Arg Ser Leu
545 550 555 560

His Gly Cys Tyr Leu Glu Glu Leu His Val Leu Pro Pro Gly Arg Arg
565 570 575

Glu Pro Leu Arg Ser Leu Arg Ile Leu His Ser Ala Arg Ala Leu Phe
580 585 590

Val Gly Leu Arg Asp Gly Val Leu Arg Val Pro Leu Glu Arg Cys Ala
595 600 605

Ala Tyr Arg Ser Gln Gly Ala Cys Leu Gly Ala Arg Asp Pro Tyr Cys
610 615 620

Gly Trp Asp Gly Lys Gln Gln Arg Cys Ser Thr Leu Glu Asp Ser Ser
625 630 635 640

Asn Met Ser Leu Trp Thr Gln Asn Ile Thr Ala Cys Pro Val Arg Asn
645 650 655

Val Thr Arg Asp Gly Gly Phe Gly Pro Trp Ser Pro Trp Gln Pro Cys
660 665 670

Glu His Leu Asp Gly Asp Asn Ser Gly Ser Cys Leu Cys Arg Ala Arg
675 680 685

Ser Cys Asp Ser Pro Arg Pro Arg Cys Gly Gly Leu Asp Cys Leu Gly
690 695 700

Pro Ala Ile His Ile Ala Asn Cys Ser Arg Asn Gly Ala Trp Thr Pro
705 710 715 720

Trp Ser Ser Trp Ala Leu Cys Ser Thr Ser Cys Gly Ile Gly Phe Gln
725 730 735

Val Arg Gln Arg Ser Cys Ser Asn Pro Ala Pro Arg His Gly Gly Arg
740 745 750

Ile Cys Val Gly Lys Ser Arg Glu Glu Arg Phe Cys Asn Glu Asn Thr
755 760 765

Pro Cys Pro Val Pro Ile Phe Trp Ala Ser Trp Gly Ser Trp Ser Lys
770 775 780

Cys Ser Ser Asn Cys Gly Gly Gly Met Gln Ser Arg Arg Arg Ala Cys
785 790 795 800

Glu Asn Gly Asn Ser Cys Leu Gly Cys Gly Val Glu Phe Lys Thr Cys
805 810 815

Asn Pro Glu Gly Cys Pro Glu Val Arg Arg Asn Thr Pro Trp Thr Pro
820 825 830

Trp Leu Pro Val Asn Val Thr Gln Gly Gly Ala Arg Gln Glu Gln Arg
835 840 845

Phe Arg Phe Thr Cys Arg Ala Pro Leu Ala Asp Pro His Gly Leu Gln
850 855 860

Phe Gly Arg Arg Arg Thr Glu Thr Arg Thr Cys Pro Ala Asp Gly Ser
865 870 875 880

Gly Ser Cys Asp Thr Asp Ala Leu Val Glu Asp Leu Leu Arg Ser Gly
885 890 895

Ser Thr Ser Pro His Thr Val Ser Gly Gly Trp Ala Ala Trp Gly Pro
900 905 910

Trp Ser Ser Cys Ser Arg Asp Cys Glu Leu Gly Phe Arg Val Arg Lys
915 920 925

Arg Thr Cys Thr Asn Pro Glu Pro Arg Asn Gly Gly Leu Pro Cys Val
930 935 940

Gly Asp Ala Ala Glu Tyr Gln Asp Cys Asn Pro Gln Ala Cys Pro Val
945 950 955 960

Arg Gly Ala Trp Ser Cys Trp Thr Ser Trp Ser Pro Cys Ser Ala Ser
965 970 975

Cys Gly Gly Gly His Tyr Gln Arg Thr Arg Ser Cys Thr Ser Pro Ala
980 985 990

Pro Ser Pro Gly Glu Asp Ile Cys Leu Gly Leu His Thr Glu Glu Ala
995 1000 1005

Leu Cys Ala Thr Gln Ala Cys Pro Glu Gly Trp Ser Pro Trp Ser
1010 1015 1020

Glu Trp Ser Lys Cys Thr Asp Asp Gly Ala Gln Ser Arg Ser Arg
1025 1030 1035

His Cys Glu Glu Leu Leu Pro Gly Ser Ser Ala Cys Ala Gly Asn
1040 1045 1050

Ser Ser Gln Ser Arg Pro Cys Pro Tyr Ser Glu Ile Pro Val Ile
1055 1060 1065

Leu Pro Ala Ser Ser Met Glu Glu Ala Thr Gly Cys Ala Gly Phe
1070 1075 1080

Asn Leu Ile His Leu Val Ala Thr Gly Ile Ser Cys Phe Leu Gly
1085 1090 1095

Ser Gly Leu Leu Thr Leu Ala Val Tyr Leu Ser Cys Gln His Cys
1100 1105 1110

Gln Arg Gln Ser Gln Glu Ser Thr Leu Val His Pro Ala Thr Pro
1115 1120 1125

Asn His Leu His Tyr Lys Gly Gly Gly Thr Pro Lys Asn Glu Lys
1130 1135 1140

Tyr Thr Pro Met Glu Phe Lys Thr Leu Asn Lys Asn Asn Leu Ile
1145 1150 1155

Pro Asp Asp Arg Ala Asn Phe Tyr Pro Leu Gln Gln Thr Asn Val
1160 1165 1170

Tyr Thr Thr Thr Tyr Tyr Pro Ser Pro Leu Asn Lys His Ser Phe
1175 1180 1185

Arg Pro Glu Ala Ser Pro Gly Gln Arg Cys Phe Pro Asn Ser
1190 1195 1200

<210> 59
<211> 1524

<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 59
gcggcagcag cgcgggcccc agcagcctcg gcagccacag ccgctgcagc cggggcagcc 60

tccgctgctg tcgcctcctc tgatgcgctt gccctctccc ggccccggga ctccgggaga 120

atgtgggtcc taggcatcgc ggcaactttt tgcggattgt tcttgcttcc aggctttgcg 180

ctgcaaatcc agtgctacca gtgtgaagaa ttccagctga acaacgactg ctcctccccc 240

gagttcattg tgaattgcac ggtgaacgtt caagacatgt gtcagaaaga agtgatggag 300

caaagtgccg ggatcatgta ccgcaagtcc tgtgcatcat cagcggcctg tctcatcgcc 360

tctgccgggt accagtcctt ctgctcccca gggaaactga actcagtttg catcagctgc 420

tgcaacaccc ctctttgtaa cgggccaagg cccaagaaaa ggggaagttc tgcctcggcc 480

ctcaggccag ggctccgcac caccatcctg ttcctcaaat tagccctctt ctcggcacac 540

tgctgaagct gaaggagatg ccaccccctc ctgcattgtt cttccagccc tcgcccccaa 600

ccccccacct ccctgagtga gtttcttctg ggtgtccttt tattctgggt agggagcggg 660

agtccgtgtt ctcttttgtt cctgtgcaaa taatgaaaga gctcggtaaa gcattctgaa 720

taaattcagc ctgactgaat tttcagtatg tacttgaagg aaggaggtgg agtgaaagtt 780

cacccccatg tctgtgtaac cggagtcaag gccaggctgg cagagtcagt ccttagaagt 840

cactgaggtg ggcatctgcc ttttgtaaag cctccagtgt ccattccatc cctgatgggg 900

gcatagtttg agactgcaga gtgagagtga cgttttctta gggctggagg gccagttccc 960

actcaaggct ccctcgcttg acattcaaac ttcatgctcc tgaaaaccat tctctgcagc 1020

agaattggct ggtttcgcgc ctgagttggg ctctagtgac tcgagactca atgactggga 1080

cttagactgg ggctcggcct cgctctgaaa agtgcttaag aaaatcttct cagttctcct 1140

tgcagaggac tggcgccggg acgcgaagag caacgggcgc tgcacaaagc gggcgctgtc 1200

ggtggtggag tgcgcatgta cgcgcaggcg cttctcgtgg ttggcgtgct gcagcgacag 1260

gcggcagcac agcacctgca cgaacacccg ccgaaactgc tgcgaggaca ccgtgtacag 1320

gagcgggttg atgaccgagc tgaggtagaa aaacgtctcc gagaagggga ggaggatcat 1380

gtacgcccgg aagtaggacc tcgtccagtc gtgcttgggt ttggccgcag ccatgatcct 1440

ccgaatctgg ttgggcatcc agcatacggc caatgtcaca acaatcagcc ctgggcagac 1500

acgagcagga gggagagaca gaga 1524

<210> 60
<211> 141
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 60

Met Trp Val Leu Gly Ile Ala Ala Thr Phe Cys Gly Leu Phe Leu Leu
1 5 10 15

Pro Gly Phe Ala Leu Gln Ile Gln Cys Tyr Gln Cys Glu Glu Phe Gln
20 25 30

Leu Asn Asn Asp Cys Ser Ser Pro Glu Phe Ile Val Asn Cys Thr Val
35 40 45

Asn Val Gln Asp Met Cys Gln Lys Glu Val Met Glu Gln Ser Ala Gly
50 55 60

Ile Met Tyr Arg Lys Ser Cys Ala Ser Ser Ala Ala Cys Leu Ile Ala
65 70 75 80

Ser Ala Gly Tyr Gln Ser Phe Cys Ser Pro Gly Lys Leu Asn Ser Val
85 90 95

Cys Ile Ser Cys Cys Asn Thr Pro Leu Cys Asn Gly Pro Arg Pro Lys
100 105 110

Lys Arg Gly Ser Ser Ala Ser Ala Leu Arg Pro Gly Leu Arg Thr Thr
115 120 125

Ile Leu Phe Leu Lys Leu Ala Leu Phe Ser Ala His Cys
130 135 140

<210> 61
<211> 1329
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 61
atgcagccgc ctccaagtct gtgcggacgc gccctggttg cgctggttct tgcctgcggc 60

ctgtcgcgga tctggggaga ggagagaggc ttcccgcctg acagggccac tccgcttttg 120

caaaccgcag agataatgac gccacccact aagaccttat ggcccaaggg ttccaacgcc 180

agtctggcgc ggtcgttggc acctgcggag gtgcctaaag gagacaggac ggcaggatct 240

ccgccacgca ccatctcccc tcccccgtgc caaggaccca tcgagatcaa ggagactttc 300

aaatacatca acacggttgt gtcctgcctt gtgttcgtgc tggggatcat cgggaactcc 360

acacttctga gaattatcta caagaacaag tgcatgcgaa acggtcccaa tatcttgatc 420

gccagcttgg ctctgggaga cctgctgcac atcgtcattg acatccctat caatgtctac 480

aagctgctgg cagaggactg gccatttgga gctgagatgt gtaagctggt gcctttcata 540

cagaaagcct ccgtgggaat cactgtgctg agtctatgtg ctctgagtat tgacagatat 600

cgagctgttg cttcttggag tagaattaaa ggaattgggg ttccaaaatg gacagcagta 660

gaaattgttt tgatttgggt ggtctctgtg gttctggctg tccctgaagc cataggtttt 720

gatataatta cgatggacta caaaggaagt tatctgcgaa tctgcttgct tcatcccgtt 780

cagaagacag ctttcatgca gttttacaag acagcaaaag attggtggct attcagtttc 840

tatttctgct tgccattggc catcactgca tttttttata cactaatgac ctgtgaaatg 900

ttgagaaaga aaagtggcat gcagattgct ttaaatgatc acctaaagca gagacgggaa 960

gtggccaaaa ccgtcttttg cctggtcctt gtctttgccc tctgctggct tccccttcac 1020

ctcagcagga ttctgaagct cactctttat aatcagaatg atcccaatag atgtgaactt 1080

ttgagctttc tgttggtatt ggactatatt ggtatcaaca tggcttcact gaattcctgc 1140

attaacccaa ttgctctgta tttggtgagc aaaagattca aaaactgctt taagtcatgc 1200

ttatgctgct ggtgccagtc atttgaagaa aaacagtcct tggaggaaaa gcagtcgtgc 1260

ttaaagttca aagctaatga tcacggatat gacaacttcc gttccagtaa taaatacagc 1320

tcatcttga 1329

<210> 62
<211> 442
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 62

Met Gln Pro Pro Pro Ser Leu Cys Gly Arg Ala Leu Val Ala Leu Val
1 5 10 15

Leu Ala Cys Gly Leu Ser Arg Ile Trp Gly Glu Glu Arg Gly Phe Pro
20 25 30

Pro Asp Arg Ala Thr Pro Leu Leu Gln Thr Ala Glu Ile Met Thr Pro
35 40 45

Pro Thr Lys Thr Leu Trp Pro Lys Gly Ser Asn Ala Ser Leu Ala Arg
50 55 60

Ser Leu Ala Pro Ala Glu Val Pro Lys Gly Asp Arg Thr Ala Gly Ser
65 70 75 80

Pro Pro Arg Thr Ile Ser Pro Pro Pro Cys Gln Gly Pro Ile Glu Ile
85 90 95

Lys Glu Thr Phe Lys Tyr Ile Asn Thr Val Val Ser Cys Leu Val Phe
100 105 110

Val Leu Gly Ile Ile Gly Asn Ser Thr Leu Leu Arg Ile Ile Tyr Lys
115 120 125

Asn Lys Cys Met Arg Asn Gly Pro Asn Ile Leu Ile Ala Ser Leu Ala
    130   135   140

Leu Gly Asp Leu Leu His Ile Val Ile Asp Ile Pro Ile Asn Val Tyr
145   150   155   160

Lys Leu Leu Ala Glu Asp Trp Pro Phe Gly Ala Glu Met Cys Lys Leu
                165   170   175

Val Pro Phe Ile Gln Lys Ala Ser Val Gly Ile Thr Val Leu Ser Leu
            180   185   190

Cys Ala Leu Ser Ile Asp Arg Tyr Arg Ala Val Ala Ser Trp Ser Arg
        195   200   205

Ile Lys Gly Ile Gly Val Pro Lys Trp Thr Ala Val Glu Ile Val Leu
    210   215   220

Ile Trp Val Val Ser Val Val Leu Ala Val Pro Glu Ala Ile Gly Phe
225   230   235   240

Asp Ile Ile Thr Met Asp Tyr Lys Gly Ser Tyr Leu Arg Ile Cys Leu
                245   250   255

Leu His Pro Val Gln Lys Thr Ala Phe Met Gln Phe Tyr Lys Thr Ala
            260   265   270

Lys Asp Trp Trp Leu Phe Ser Phe Tyr Phe Cys Leu Pro Leu Ala Ile
        275   280   285

Thr Ala Phe Phe Tyr Thr Leu Met Thr Cys Glu Met Leu Arg Lys Lys
    290   295   300

Ser Gly Met Gln Ile Ala Leu Asn Asp His Leu Lys Gln Arg Arg Glu
305   310   315   320

Val Ala Lys Thr Val Phe Cys Leu Val Leu Val Phe Ala Leu Cys Trp
                325   330   335

Leu Pro Leu His Leu Ser Arg Ile Leu Lys Leu Thr Leu Tyr Asn Gln
            340   345   350

Asn Asp Pro Asn Arg Cys Glu Leu Leu Ser Phe Leu Leu Val Leu Asp
        355   360   365

Tyr Ile Gly Ile Asn Met Ala Ser Leu Asn Ser Cys Ile Asn Pro Ile
    370   375   380

Ala Leu Tyr Leu Val Ser Lys Arg Phe Lys Asn Cys Phe Lys Ser Cys
385 390 395 400

Leu Cys Cys Trp Cys Gln Ser Phe Glu Glu Lys Gln Ser Leu Glu Glu
405 410 415

Lys Gln Ser Cys Leu Lys Phe Lys Ala Asn Asp His Gly Tyr Asp Asn
420 425 430

Phe Arg Ser Ser Asn Lys Tyr Ser Ser Ser
435 440

<210> 63
<211> 4573
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 63
agaacaccaa ttacaaacca caggcttcct gctctaggga gttgatccag aattgtcttt 60

ctgaaaggaa gcactcggaa tccttccgaa ctttccaagt ccatccatga ttcagagata 120

ctgccttctc tctctctggg attttatgtg tttctgatag tgaattgttg atgtatttgc 180

tactttgctt cttttctctt tcaagacttg atcattttat atgctgtttg gagaaaaaaa 240

gaacttttgt tagcaaggag gtttcagaaa tgattttgga ttttctgtaa gtgtttaatt 300

tagttctagg ggacagcatc tctcatcccg gagtaaattt ctgcctttga cctgcatgga 360

ttatttttc aggctgcgga atttctcggc acctacctgt agtatggggc acttggtttg 420

gttgcagagt aagaaggtgg aagaatgagc tgtacttggt taagcagttg aaacctttt 480

tgagcaggat ctgtaaaagc ataattgaat ttgtttcacc cccgtggatt ccagtgggcc 540

cgacagcgca acagtgcctg gcaacttgat gcatatggaa gagcaatgcc aagtgatctg 600

acataataca aattcacgaa gtgacattca atcacaagca aagttggaaa ttccaaagag 660

aagtggtgag atctttacta gtcacagtga agatgggaga aaatgacata cctgcagcag 720

atgtgggctg aaaatatcct cttctctgcc caatcaggaa tgctacctgt ttttgggaat 780

aaactttaga gaaaggaagg gccaaaacta cgacttggct ttctgaaacg gaagcataaa 840

tgttcttttc ctccatttgt ctggatctga gaacctgcat ttggtattag ctagtggaag 900

cagtatgtat ggttgaagtg cattgctgca gctggtagca tgagtggtgg ccaccagctg 960

cagctggctg ccctctggcc ctggctgctg atggctaccc tgcaggcagg ctttggacgc 1020

acaggactgg tactggcagc agcggtggag tctgaaagat cagcagaaca gaaagctatt 1080

atcagagtga tccccttgaa aatggacccc acaggaaaac tgaatctcac tttggaaggt 1140

gtgtttgctg gtgttgctga aataactcca gcagaaggaa aattaatgca gtcccacccg 1200

ctgtacctgt gcaatgccag tgatgacgac aatctggagc ctggattcat cagcatcgtc 1260

aagctggaga gtcctcgacg ggcccccgc ccctgcctgt cactggctag caaggctcgg 1320

atggcgggtg agcgaggagc cagtgctgtc ctctttgaca tcactgagga tcgagctgct 1380

gctgagcagc tgcagcagcc gctggggctg acctggccag tggtgttgat ctggggtaat 1440

gacgctgaga agctgatgga gtttgtgtac aagaaccaaa aggcccatgt gaggattgag 1500

ctgaaggagc ccccggcctg gccagattat gatgtgtgga tcctaatgac agtggtgggc 1560

accatctttg tgatcatcct ggcttcggtg ctgcgcatcc ggtgccgccc ccgccacagc 1620

aggccggatc cgcttcagca gagaacagcc tgggccatca gccagctggc caccaggagg 1680

taccaggcca gctgcaggca ggcccggggt gagtggccag actcagggag cagctgcagc 1740

tcagcccctg tgtgtgccat ctgtctggag gagttctctg aggggcagga gctacgggtc 1800

atttcctgcc tccatgagtt ccatcgtaac tgtgtggacc cctggttaca tcagcatcgg 1860

acttgccccc tctgcatgtt caacatcaca gagggagatt cattttccca gtccctggga 1920

ccctctcgat cttaccaaga accaggtcga agactccacc tcattcgcca gcatcccggc 1980

catgcccact accacctccc tgctgcctac ctgttgggcc cttcccggag tgcagtggct 2040

cggcccccac gacctggtcc cttcctgcca tcccaggagc caggcatggg ccctcggcat 2100

caccgcttcc ccagagctgc acatccccgg gctccaggag agcagcagcg cctggcagga 2160

gcccagcacc cctatgcaca aggctgggga ctgagccacc tccaatccac ctcacagcac 2220

cctgctgctt gcccagtgcc cctacgccgg gccaggcccc ctgacagcag tggatctgga 2280

gaaagctatt gcacagaacg cagtgggtac ctggcagatg ggccagccag tgactccagc 2340

tcagggccct gtcatggctc ttccagtgac tctgtggtca actgcacgga catcagccta 2400

caggggggtcc atggcagcag ttctactttc tgcagctccc taagcagtga ctttgacccc 2460

ctagtgtact gcagccctaa aggggatccc cagcgagtgg acatgcagcc tagtgtgacc 2520

tctcggcctc gttccttgga ctcggtggtg cccacagggg aaacccaggt ttccagccat 2580

gtccactacc accgccaccg gcaccaccac tacaaaaagc ggttccagtg gcatggcagg 2640

aagcctggcc cagaaaccgg agtcccccag tccaggcctc ctattcctcg gacacagccc 2700

cagccagagc caccttctcc tgatcagcaa gtcaccagat ccaactcagc agccccttcg 2760

gggcggctct ctaacccaca gtgccccagg gccctccctg agccagcccc tggcccagtt 2820

gacgcctcca gcatctgccc cagtaccagc agtctgttca acttgcaaaa atccagcctc 2880

tctgcccgac acccacagag gaaaaggcgg gggggtccct ccgagcccac ccctggctct 2940

cggccccagg atgcaactgt gcacccagct tgccagattt ttccccatta cacccccagt 3000

gtggcatatc cttggtcccc agaggcacac cccttgatct gtggacctcc aggcctggac 3060

aagaggctgc taccagaaac cccaggcccc tgttactcaa attcacagcc agtgtggttg 3120

tgcctgactc ctcgccagcc cctggaacca catccacctg gggaggggcc ttctgaatgg 3180

agttctgaca ccgcagaggg caggccatgc ccttatccgc actgccaggt gctgtcggcc 3240

cagcctggct cagaggagga actcgaggag ctgtgtgaac aggctgtgtg agatgttcag 3300

gcctagctcc aaccaagagt gtgctccaga tgtgtttggg ccctacctgg cacagagtcc 3360

tgctcctggg aaaggaaagg accacagcaa acaccattct ttttgccgta cttcctagaa 3420

gcactggaag aggactggtg atggtggagg gtgagagggt gccgtttcct gctccagctc 3480

cagaccttgt ctgcagaaaa catctgcagt gcagcaaatc catgtccagc caggcaacca 3540

gctgctgcct gtggcgtgtg tgggctggat cccttgaagg ctgagttttt gagggcagaa 3600

agctagctat gggtagccag gtgttacaaa ggtgctgctc cttctccaac ccctacttgg 3660

tttccctcac cccaagcctc atgttcatac cagccagtgg gttcagcaga acgcatgaca 3720

ccttatcacc tccctccttg ggtgagctct gaacaccagc tttggcccct ccacagtaag 3780

gctgctacat caggggcaac cctggctcta tcattttcct tttttgccaa aaggaccagt 3840

agcataggtg agccctgagc actaaaagga ggggtccctg aagctttccc actatagtgt 3900

ggagttctgt ccctgaggtg ggtacagcag ccttggttcc tctgggggtt gagaataaga 3960

atagtgggga gggaaaaact cctccttgaa gatttcctgt ctcagagtcc cagagaggta 4020

gaaaggagga atttctgctg gactttatct gggcagagga aggatggaat gaaggtagaa 4080

aaggcagaat tacagctgag cggggacaac aaagagttct tctctgggaa aagttttgtc 4140

ttagagcaag gatggaaaat ggggacaaca aaggaaaagc aaagtgtgac ccttgggttt 4200

ggacagccca gaggcccagc tccccagtat aagccataca ggccagggac ccacaggaga 4260

gtggattaga gcacaagtct ggcctcactg agtggacaag agctgatggg cctcatcagg 4320

gtgacattca ccccagggca gcctgaccac tcttggcccc tcaggcatta tcccatttgg 4380

aatgtgaatg tggtggcaaa gtgggcagag gaccccacct gggaaccttt ttccctcagt 4440

tagtggggag actagcacct aggtacccac atgggtattt atatctgaac cagacagacg 4500

cttgaatcag gcactatgtt aagaaatata tttatttgct aatatattta tccacaaaaa 4560

aaaaaaaaaa aaa 4573

<210> 64
<211> 783
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 64

Met Ser Gly Gly His Gln Leu Gln Leu Ala Ala Leu Trp Pro Trp Leu
1 5 10 15

Leu Met Ala Thr Leu Gln Ala Gly Phe Gly Arg Thr Gly Leu Val Leu
20 25 30

Ala Ala Ala Val Glu Ser Glu Arg Ser Ala Glu Gln Lys Ala Ile Ile
35 40 45

Arg Val Ile Pro Leu Lys Met Asp Pro Thr Gly Lys Leu Asn Leu Thr
50 55 60

Leu Glu Gly Val Phe Ala Gly Val Ala Glu Ile Thr Pro Ala Glu Gly
65 70 75 80

Lys Leu Met Gln Ser His Pro Leu Tyr Leu Cys Asn Ala Ser Asp Asp
85 90 95

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

Arg Arg Ala Pro Arg Pro Cys Leu Ser Leu Ala Ser Lys Ala Arg Met
115 120 125

Ala Gly Glu Arg Gly Ala Ser Ala Val Leu Phe Asp Ile Thr Glu Asp
130 135 140

Arg Ala Ala Ala Glu Gln Leu Gln Gln Pro Leu Gly Leu Thr Trp Pro
145 150 155 160

Val Val Leu Ile Trp Gly Asn Asp Ala Glu Lys Leu Met Glu Phe Val
165 170 175

Tyr Lys Asn Gln Lys Ala His Val Arg Ile Glu Leu Lys Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Trp Pro Asp Tyr Asp Val Trp Ile Leu Met Thr Val Val Gly Thr
195 200 205

Ile Phe Val Ile Ile Leu Ala Ser Val Leu Arg Ile Arg Cys Arg Pro
210 215 220

Arg His Ser Arg Pro Asp Pro Leu Gln Gln Arg Thr Ala Trp Ala Ile
225 230 235 240

Ser Gln Leu Ala Thr Arg Arg Tyr Gln Ala Ser Cys Arg Gln Ala Arg
245 250 255

Gly Glu Trp Pro Asp Ser Gly Ser Ser Cys Ser Ser Ala Pro Val Cys
260 265 270

Ala Ile Cys Leu Glu Glu Phe Ser Glu Gly Gln Glu Leu Arg Val Ile
275 280 285

Ser Cys Leu His Glu Phe His Arg Asn Cys Val Asp Pro Trp Leu His
290 295 300

Gln His Arg Thr Cys Pro Leu Cys Met Phe Asn Ile Thr Glu Gly Asp
305 310 315 320

Ser Phe Ser Gln Ser Leu Gly Pro Ser Arg Ser Tyr Gln Glu Pro Gly
325 330 335

Arg Arg Leu His Leu Ile Arg Gln His Pro Gly His Ala His Tyr His
340 345 350

Leu Pro Ala Ala Tyr Leu Leu Gly Pro Ser Arg Ser Ala Val Ala Arg
355 360 365

Pro Pro Arg Pro Gly Pro Phe Leu Pro Ser Gln Glu Pro Gly Met Gly
370 375 380

Pro Arg His His Arg Phe Pro Arg Ala Ala His Pro Arg Ala Pro Gly
385 390 395 400

Glu Gln Gln Arg Leu Ala Gly Ala Gln His Pro Tyr Ala Gln Gly Trp
405 410 415

Gly Leu Ser His Leu Gln Ser Thr Ser Gln His Pro Ala Ala Cys Pro
420 425 430

Val Pro Leu Arg Arg Ala Arg Pro Pro Asp Ser Ser Gly Ser Gly Glu
435 440 445

Ser Tyr Cys Thr Glu Arg Ser Gly Tyr Leu Ala Asp Gly Pro Ala Ser
450 455 460

Asp Ser Ser Ser Gly Pro Cys His Gly Ser Ser Ser Asp Ser Val Val
465 470 475 480

Asn Cys Thr Asp Ile Ser Leu Gln Gly Val His Gly Ser Ser Ser Thr
485 490 495

Phe Cys Ser Ser Leu Ser Ser Asp Phe Asp Pro Leu Val Tyr Cys Ser
500 505 510

Pro Lys Gly Asp Pro Gln Arg Val Asp Met Gln Pro Ser Val Thr Ser
515 520 525

Arg Pro Arg Ser Leu Asp Ser Val Val Pro Thr Gly Glu Thr Gln Val
530 535 540

Ser Ser His Val His Tyr His Arg His Arg His His His Tyr Lys Lys
545 550 555 560

Arg Phe Gln Trp His Gly Arg Lys Pro Gly Pro Glu Thr Gly Val Pro
565 570 575

Gln Ser Arg Pro Pro Ile Pro Arg Thr Gln Pro Gln Pro Glu Pro Pro
580 585 590

Ser Pro Asp Gln Gln Val Thr Arg Ser Asn Ser Ala Ala Pro Ser Gly
595 600 605

Arg Leu Ser Asn Pro Gln Cys Pro Arg Ala Leu Pro Glu Pro Ala Pro
610 615 620

Gly Pro Val Asp Ala Ser Ser Ile Cys Pro Ser Thr Ser Ser Leu Phe
625 630 635 640

Asn Leu Gln Lys Ser Ser Leu Ser Ala Arg His Pro Gln Arg Lys Arg
645 650 655

Arg Gly Gly Pro Ser Glu Pro Thr Pro Gly Ser Arg Pro Gln Asp Ala
660 665 670

Thr Val His Pro Ala Cys Gln Ile Phe Pro His Tyr Thr Pro Ser Val
675 680 685

Ala Tyr Pro Trp Ser Pro Glu Ala His Pro Leu Ile Cys Gly Pro Pro
690 695 700

Gly Leu Asp Lys Arg Leu Leu Pro Glu Thr Pro Gly Pro Cys Tyr Ser
705 710 715 720

Asn Ser Gln Pro Val Trp Leu Cys Leu Thr Pro Arg Gln Pro Leu Glu
725 730 735

Pro His Pro Pro Gly Glu Gly Pro Ser Glu Trp Ser Ser Asp Thr Ala
740 745 750

Glu Gly Arg Pro Cys Pro Tyr Pro His Cys Gln Val Leu Ser Ala Gln
755 760 765

Pro Gly Ser Glu Glu Glu Leu Glu Glu Leu Cys Glu Gln Ala Val
770 775 780

<210> 65
<211> 6857
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 65

gccccctccg agctccccga ctcctccccg cgctccacgg ctcttcccga ctccagtcag 60

cgttcctcgg gccctcggcg ccacaagctg tccgggcacg cagcccctag cggcgcgtcg 120

ctgccaagcc ggcctccgcg cgcctccctc cttccttctc ccctggctgt tcgcgatcca 180

gcttgggtag gcggggaagc agctggagtg cgaccgccac ggcagccacc ctgcaaccgc 240

cagtcggagg tgcagtccgt aggccctggc ccccgggtgg gcccttgggg agtcggcgcc 300

gctcccgagg agctgcaagg ctcgcccctg cccggcgtgg agggcgcggg gggcgcggag 360

gatattcttg gtgatcttgg aagtgtccgt atcatggaat caatctctat gatgggaagc 420

cctaagagcc ttagtgaaac tgttttacct aatggcataa atggtatcaa agatgcaagg 480

aaggtcactg taggtgtgat tggaagtgga gattttgcca aatccttgac cattcgactt 540

attagatgcg gctatcatgt ggtcatagga agtagaaatc ctaagtttgc ttctgaattt 600

tttcctcatg tggtagatgt cactcatcat gaagatgctc tcacaaaaac aaatataata 660

tttgttgcta tacacagaga acattatacc tccctgtggg acctgagaca tctgcttgtg 720

ggtaaaatcc tgattgatgt gagcaataac atgaggataa accagtaccc agaatccaat 780

gctgaatatt tggcttcatt attcccagat tctttgattg tcaaaggatt taatgttgtc 840

tcagcttggg cacttcagtt aggacctaag gatgccagcc ggcaggttta tatatgcagc 900

aacaatattc aagcgcgaca acaggttatt gaacttgccc gccagttgaa tttcattccc 960

attgacttgg gatccttatc atcagccaga gagattgaaa atttacccct acgactcttt 1020

actctctgga gagggccagt ggtggtagct ataagcttgg ccacattttt tttcctttat 1080

tcctttgtca gagatgtgat tcatccatat gctagaaacc aacagagtga cttttacaaa 1140

attcctatag agattgtgaa taaaacctta cctatagttg ccattacttt gctctcccta 1200

gtataccttg caggtcttct ggcagctgct tatcaacttt attacggcac caagtatagg 1260

agatttccac cttggttgga aacctggtta cagtgtagaa aacagcttgg attactaagt 1320

tttttcttcg ctatggtcca tgttgcctac agcctctgct taccgatgag aaggtcagag 1380

agatatttgt ttctcaacat ggcttatcag caggttcatg caaatattga aaactcttgg 1440

aatgaggaag aagtttggag aattgaaatg tatatctcct ttggcataat gagccttggc 1500

ttactttccc tcctggcagt cacttctatc ccttcagtga gcaatgcttt aaactggaga 1560

gaattcagtt ttattcagtc tacacttgga tatgtcgctc tgctcataag tactttccat 1620

gttttaattt atggatggaa acgagctttt gaggaagagt actacagatt ttatacacca 1680

ccaaactttg ttcttgctct tgttttgccc tcaattgtaa ttctgggtaa gattatttta 1740

ttccttccat gtataagcca aaagctaaaa cgaattaaaa aaggctggga aaagagccaa 1800

tttctggaag aaggtattgg aggaacaatt cctcatgtct ccccggagag ggtcacagta 1860

atgtgatgat aaatggtgtt cacagctgcc atataaagtt ctactcatgc cattattttt 1920

atgacttcta cgttcagtta caagtatgct gtcaaattat cgtgggttga aacttgttaa 1980

atgagatttc aactgactta gtgatagagt tttcttcaag ttaattttca caaatgtcat 2040

gtttgccaat atgaattttt ctagtcaaca tattattgta atttaggtat gttttgtttt 2100

gttttgcaca actgtaaccc tgttgttact ttatatttca taatcaggca aaaatactta 2160

cagttaataa tatagatata atgttaaaaa caatttgcaa accagcagaa ttttaagctt 2220

ttaaaataat tcaatggata tacatttttt tctgaagatt aagattttaa ttattcaact 2280

taaaaagtag aaatgcatta ttatacattt ttttaagaaa ggacacgtta tgttagcatc 2340

taggtaaggc tgcatgatag cattcctata tttctctcat aaaataggat ttgaaggatg 2400

aaattaattg tatgaagcaa tgtgattata tgaagagaca caaattaaaa agacaaatta 2460

aacctgaaat tatatttaaa atatatttga gacatgaaat acatactgat aatacatacc 2520

tcatgaaaga ttttattctt tattgtgtta cagagcagtt tcattttcat attaatatac 2580

tgatcaggaa gaggattcag taacatttgg cctccaaaac tgctatctct aatacggtac 2640

caatcctagg aactgtatac tagttcctac ttagaacaaa agtatcaagt ttgcacacaa 2700

gtaatctgcc agctgacctt tgtcgcacct taaccagtca ccacttgcta tggtatagga 2760

ttatactgat gttctttgag ggattctgat gtgctaggca tggttctaag tactttactt 2820

gtattatccc atttaatact tagaacaacc ccgtgagata agtagttatt atcctcattt 2880

tacacatgag ggaccgaagg atagaaaagt tatttttcaa aggtcatgca gttaataaat 2940

ggcagagtga gcattcaagt ccaggtagtc atattccaga ggccacggtt ttaaccacta 3000

ggctctagag ctcccgccgc gcccctatgc attatgttca caatgccaat ctagatgctt 3060

cctcttttgt ataaagtcac tgacattctt tagagtgggt tgggtgcatc caaaaatgta 3120

taaaaatatt attataataa acttattact gcttgtaggg taattcacag ttacttaccc 3180

tattcttgct tggaacatga gcctggagac ccatggcagt ccatatgcct ccctatgcag 3240

tgaagggccc tagcagtgtt aacaaattgc tgagatccca cggagtcttt caaaaatctc 3300

tgtagagtta gtcttctcct tttctcttcc tgagaagttc tcctgcctgc ataaccattc 3360

attagggagt actttacaag catgaaggat attagggtaa gtggctaatt ataaatctac 3420

tctagagaca tataatcata cagattattc ataaaatttt tcagtgctgt ccttccacat 3480

ttaattgcat tttgctcaaa ctgtagaatg ccctacattc cccccacccc aatttgctat 3540

ttccttatta aaatagaaaa ttataggcaa gatacaatta tatgcgttcc tcttcctgaa 3600

attataacat ttctaaactt acccacgtag gtactactga atccaactgc caacaataaa 3660

aagactttta tttagtagag gctacctttc ccaccagtga ctctttttct acaactgcct 3720

tgtcagtttg gtaattcact tatgattttc taatgttctc ttggtgaatt ttattatctt 3780

gtaccctctt tttttttttt tttttttta aagacagagt cttgctctgt cacccaggct 3840

ggagtgcagt ggcacgatct cggctcactg caagctctgc ctcccgggtt cacgccattc 3900

tcctgcctca gcctcccgag tagctgggac tacaggtgcc cgccaccatg cccggctgat 3960

ttctttttgt atttttagta gagacggagt ttcaccgtgt tagccaggat ggtctcgatc 4020

tcctgacctc gtgatccgcc cgccttggcc tccaaagtgc tgggattaca ggtgtgagct 4080

accgcgcccg gcctattatc ttgtactttc taactgagcc ctctattttc tttattttaa 4140

taatatttct ccctacttga gaatcacttg ttagttcttg gtaggaattc agttgggcaa 4200

tgataacttt tatgggcaaa aacattctat tatagtgaac aaatgaaaat aacagcgtat 4260

tttcaatatt ttcttattcc ttaaattcca ctcttttaac actatgctta accacttaat 4320

gtgatgaaat attcctaaaa gttaaatgac tattaaagca tatattgttg catgtatata 4380

ttaagtagcc gatactctaa ataaaaatac cactgttaca gataaatggg gcctttaaaa 4440

atatgaaaaa caaacttgtg aaaatgtata aaagatgcat ctgttgtttc aaatggcact 4500

atcttctttt cagtactaca aaaacagaat aattttgaag ttttagaata aatgtaatat 4560

atttactata attctaaatg tttaaatgct tttctaaaaa tgcaaaacta tgatgtttag 4620

ttgctttatt ttacctctat gtgattattt ttcttaattg ttatttttta taatcattat 4680

ttttctgaac cattcttctg gcctcagaag taggactgaa ttctactatt gctaggtgtg 4740

agaaagtggt ggtgagaacc ttagagcagt ggagatttgc tacctggtct gtgttttgag 4800

aagtgcccct tagaaagtta aaagaatgta gaaaagatac tcagtcttaa tcctatgcaa 4860

aaaaaaaaat caagtaattg ttttcctatg aggaaaataa ccatgagctg tatcatgcta 4920

cttagctttt atgtaaatat ttcttatgtc tcctctatta agagtattta aaatcatatt 4980

taaatatgaa tctattcatg ctaacattat ttttcaaaac atacatggaa atttagccca 5040

gattgtctac atataaggtt tttatttgaa ttgtaaaata tttaaaagta tgaataaaat 5100

atatttatag gtatttatca gagatgatta ttttgtgcta catacaggtt ggctaatgag 5160

ctctagtgtt aaactacctg attaatttct tataaagcag cataaccttg gcttgattaa 5220

ggaattctac tttcaaaaat taatctgata atagtaacaa ggtatattat actttcatta 5280

caatcaaatt atagaaatta cttgtgtaaa agggcttcaa gaatatatcc aatttttaaa 5340

tattttaata tatctcctat ctgataactt aattcttcta aattaccact tgccattaag 5400

ctatttcata ataaattctg tacagtttcc ccccaaaaaa gagatttatt tatgaaatat 5460

ttaaagtttc taatgtggta ttttaaataa agtatcataa atgtaataag taaatattta 5520

tttaggaata ctgtgaacac tgaactaatt attcctgtgt cagtctatga aatccctgtt 5580

ttgaaatacg taaacagcct aaaatgtgtt gaaattattt tgtaaatcca tgacttaaaa 5640

caagatacat acatagtata acacacctca cagtgttaag atttatattg tgaaatgaga 5700

caccctacct tcaattgttc atcagtgggt aaaacaaatt ctgatgtaca ttcaggacaa 5760

atgattagcc ctaaatgaaa ctgtaataat ttcagtggaa actcaatctg tttttacctt 5820

taaacagtga attttacatg aatgaatggg ttcttcactt tttttttagt atgagaaaat 5880

tatacagtgc ttaattttca gagattcttt ccatatgtta ctaaaaaatg ttttgttcag 5940

cctaacatac tgagtttttt ttaactttct aaattattga atttccatca tgcattcatc 6000

caaaattaag gcagactgtt tggattcttc cagtggccag atgagctaaa ttaaatcaca 6060

aaagcagatg cttttgtatg atctccaaat tgccaacttt aaggaaatat tctcttgaaa 6120

ttgtctttaa agatcttttg cagctttgca gatacccaga ctgagctgga actggaattt 6180

gtcttcctat tgactctact tctttaaaag cggctgccca ttacattcct cagctgtcct 6240

tgcagttagg tgtacatgtg actgagtgtt ggccagtgag atgaagtctc ctcaaaggaa 6300

ggcagcatgt gtccttttc atcccttcat cttgctgctg ggattgtgga tataacagga 6360

gccctggcag ctgtctccag aggatcaaag ccacacccaa agagtaaggc agattagaga 6420

ccagaaagac cttgactact tccctacttc cactgctttt tcctgcattt aagccattgt 6480

aaatctgggt gtgttacatg aagtgaaaat taattctttc tgcccttcag ttctttatcc 6540

tgataccatt taacactgtc tgaattaact agactgcaat aattctttct tttgaaagct 6600

tttaaaggat aatgtgcaat tcacattaaa attgattttc cattgtcaat tagttatact 6660

cattttcctg ccttgatctt tcattagata ttttgtatct gcttggaata tattatcttc 6720

tttttaactg tgtaattggt aattactaaa actctgtaat ctccaaaata ttgctatcaa 6780

attacacacc atgttttcta tcattctcat agatctgcct tataaacatt taaataaaaa 6840

gtactattta atgattt 6857

<210> 66
<211> 490
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 66

Met Glu Ser Ile Ser Met Met Gly Ser Pro Lys Ser Leu Ser Glu Thr
1 5 10 15

Val Leu Pro Asn Gly Ile Asn Gly Ile Lys Asp Ala Arg Lys Val Thr
20 25 30

Val Gly Val Ile Gly Ser Gly Asp Phe Ala Lys Ser Leu Thr Ile Arg
35 40 45

Leu Ile Arg Cys Gly Tyr His Val Val Ile Gly Ser Arg Asn Pro Lys
50 55 60

Phe Ala Ser Glu Phe Phe Pro His Val Val Asp Val Thr His His Glu
65 70 75 80

Asp Ala Leu Thr Lys Thr Asn Ile Ile Phe Val Ala Ile His Arg Glu
85 90 95

His Tyr Thr Ser Leu Trp Asp Leu Arg His Leu Leu Val Gly Lys Ile
100 105 110

Leu Ile Asp Val Ser Asn Asn Met Arg Ile Asn Gln Tyr Pro Glu Ser
115 120 125

Asn Ala Glu Tyr Leu Ala Ser Leu Phe Pro Asp Ser Leu Ile Val Lys
130 135 140

Gly Phe Asn Val Val Ser Ala Trp Ala Leu Gln Leu Gly Pro Lys Asp
145 150 155 160

Ala Ser Arg Gln Val Tyr Ile Cys Ser Asn Asn Ile Gln Ala Arg Gln
165 170 175

Gln Val Ile Glu Leu Ala Arg Gln Leu Asn Phe Ile Pro Ile Asp Leu
180 185 190

Gly Ser Leu Ser Ser Ala Arg Glu Ile Glu Asn Leu Pro Leu Arg Leu
195 200 205

Phe Thr Leu Trp Arg Gly Pro Val Val Val Ala Ile Ser Leu Ala Thr
210 215 220

Phe Phe Phe Leu Tyr Ser Phe Val Arg Asp Val Ile His Pro Tyr Ala
225 230 235 240

Arg Asn Gln Gln Ser Asp Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Glu Ile Val Asn
245 250 255

Lys Thr Leu Pro Ile Val Ala Ile Thr Leu Leu Ser Leu Val Tyr Leu
260 265 270

Ala Gly Leu Leu Ala Ala Ala Tyr Gln Leu Tyr Tyr Gly Thr Lys Tyr
275 280 285

Arg Arg Phe Pro Pro Trp Leu Glu Thr Trp Leu Gln Cys Arg Lys Gln
290 295 300

Leu Gly Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Met Val His Val Ala Tyr Ser
305 310 315 320

Leu Cys Leu Pro Met Arg Arg Ser Glu Arg Tyr Leu Phe Leu Asn Met
325 330 335

Ala Tyr Gln Gln Val His Ala Asn Ile Glu Asn Ser Trp Asn Glu Glu
340 345 350

Glu Val Trp Arg Ile Glu Met Tyr Ile Ser Phe Gly Ile Met Ser Leu
355 360 365

Gly Leu Leu Ser Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro Ser Val Ser Asn
370 375 380

Ala Leu Asn Trp Arg Glu Phe Ser Phe Ile Gln Ser Thr Leu Gly Tyr
385 390 395 400

Val Ala Leu Leu Ile Ser Thr Phe His Val Leu Ile Tyr Gly Trp Lys
405 410 415

Arg Ala Phe Glu Glu Glu Tyr Tyr Arg Phe Tyr Thr Pro Pro Asn Phe
420 425 430

Val Leu Ala Leu Val Leu Pro Ser Ile Val Ile Leu Gly Lys Ile Ile
435 440 445

Leu Phe Leu Pro Cys Ile Ser Gln Lys Leu Lys Arg Ile Lys Lys Gly
450 455 460

Trp Glu Lys Ser Gln Phe Leu Glu Glu Gly Ile Gly Gly Thr Ile Pro
465 470 475 480

His Val Ser Pro Glu Arg Val Thr Val Met
485 490

<210> 67
<211> 4103
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 67
aggctggaaa gtggaggatc cggtttgctc tgggcgggtc tggaagcaga gccggcggag 60

ggagcgccgg ggccctgggc tgcaggaggt tgcggcggcc gcggcagcat ggtggtgccg 120

gagaaggagc agagctggat ccccaagatc ttcaagaaga agacctgcac gacgttcata 180

gttgactcca cagatccggg agggaccttg tgccagtgtg ggcgcccccg gaccgcccac 240

cccgcagtgg ccatggagga tgccttcggg gcagccgtgg tgaccgtgtg ggacagcgat 300

gcacacacca cggagaagcc caccgatgcc tacggagagc tggacttcac gggggccggc 360

cgcaagcaca gcaatttcct ccggctctct gaccgaacgg atccagctgc agtttatagt 420

ctggtcacac gcacatgggg cttccgtgcc ccgaacctgg tggtgtcagt gctgggggga 480

tcgggggcc ccgtcctcca gacctggctg caggacctgc tgcgtcgtgg gctggtgcgg 540

gctgcccaga gcacaggagc ctggattgtc actgggggtc tgcacacggg catcggccgg 600

catgttggtg tggctgtacg ggaccatcag atggccagca ctgggggcac caaggtggtg 660

gccatgggtg tggccccctg gggtgtggtc cggaatagag acaccctcat caaccccaag 720

ggctcgttcc ctgcgaggta ccggtggcgc ggtgacccgg aggacggggt ccagtttccc 780

ctggactaca actactcggc cttcttcctg gtggacgacg gcacacacgg ctgcctgggg 840

ggcgagaacc gcttccgctt gcgcctggag tcctacatct cacagcagaa gacgggcgtg 900

ggagggactg gaattgacat ccctgtcctg ctcctcctga ttgatggtga tgagaagatg 960

ttgacgcgaa tagagaacgc cacccaggct cagctcccat gtctcctcgt ggctggctca 1020

gggggagctg cggactgcct ggcggagacc ctggaagaca ctctggcccc agggagtggg 1080

ggagccaggc aaggcgaagc ccgagatcga atcaggcgtt tctttcccaa aggggacctt 1140

gaggtcctgc aggcccaggt ggagaggatt atgacccgga aggagctcct gacagtctat 1200

tcttctgagg atgggtctga ggaattcgag accatagttt tgaaggccct tgtgaaggcc 1260

tgtgggagct cggaggcctc agcctacctg gatgagctgc gtttggctgt ggcttggaac 1320

cgcgtggaca ttgcccagag tgaactcttt cgggggggaca tccaatggcg gtccttccat 1380

ctcgaagctt ccctcatgga cgccctgctg aatgaccggc ctgagttcgt gcgcttgctc 1440

atttcccacg gcctcagcct gggccacttc ctgaccccga tgcgcctggc ccaactctac 1500

agcgcggcgc cctccaactc gctcatccgc aaccttttgg accaggcgtc ccacagcgca 1560

ggcaccaaag ccccagccct aaaaggggga gctgcggagc tccggccccc tgacgtgggg 1620

catgtgctga ggatgctgct ggggaagatg tgcgcgccga ggtacccctc cgggggcgcc 1680

tgggaccctc acccaggcca gggcttcggg gagagcatgt atctgctctc ggacaaggcc 1740

acctcgccgc tctcgctgga tgctggcctc gggcaggccc cctggagcga cctgcttctt 1800

tgggcactgt tgctgaacag ggcacagatg gccatgtact tctgggagat gggttccaat 1860

gcagtttcct cagctcttgg ggcctgtttg ctgctccggg tgatggcacg cctggagcct 1920

gacgctgagg aggcagcacg gaggaaagac ctggcgttca agtttgaggg gatgggcgtt 1980

gacctctttg gcgagtgcta tcgcagcagt gaggtgaggg ctgcccgcct cctcctccgt 2040

cgctgcccgc tctgggggga tgccacttgc ctccagctgg ccatgcaagc tgacgcccgt 2100

gccttctttg cccaggatgg ggtacagtct ctgctgacac agaagtggtg gggagatatg 2160

gccagcacta cacccatctg ggccctggtt ctcgccttct tttgccctcc actcatctac 2220

acccgcctca tcaccttcag gaaatcagaa gaggagccca cacgggagga gctagagttt 2280

gacatggata gtgtcattaa tggggaaggg cctgtcggga cggcggaccc agccgagaag 2340

acgccgctgg gggtcccgcg ccagtcgggc cgtccgggtt gctgcggggg ccgctgcggg 2400

gggcgccggt gcctacgccg ctggttccac ttctggggcg cgccggtgac catcttcatg 2460

ggcaacgtgg tcagctacct gctgttcctg ctgcttttct cgcgggtgct gctcgtggat 2520

ttccagccgg cgccgcccgg ctccctggag ctgctgctct atttctgggc tttcacgctg 2580

ctgtgcgagg aactgcgcca gggcctgagc ggaggcgggg gcagcctcgc cagcgggggc 2640

cccgggcctg gccatgcctc actgagccag cgcctgcgcc tctacctcgc cgacagctgg 2700

aaccagtgcg acctagtggc tctcacctgc ttcctcctgg gcgtgggctg ccggctgacc 2760

ccgggtttgt accacctggg ccgcactgtc ctctgcatcg acttcatggt tttcacggtg 2820

cggctgcttc acatcttcac ggtcaacaaa cagctggggc ccaagatcgt catcgtgagc 2880

aagatgatga aggacgtgtt cttcttcctc ttcttcctcg gcgtgtggct ggtagcctat 2940

ggcgtggcca cggaggggct cctgaggcca cgggacagtg acttcccaag tatcctgcgc 3000

cgcgtcttct accgtcccta cctgcagatc ttcgggcaga ttccccagga ggacatggac 3060

gtggccctca tggagcacag caactgctcg tcggagcccg gcttctgggc acaccctcct 3120

ggggcccagg cgggcacctg cgtctcccag tatgccaact ggctggtggt gctgctcctc 3180

gtcatcttcc tgctcgtggc caacatcctg ctggtcaact tgctcattgc catgttcagt 3240

tacacattcg gcaaagtaca gggcaacagc gatctctact ggaaggcgca gcgttaccgc 3300

ctcatccggg aattccactc tcggcccgcg ctggccccgc cctttatcgt catctcccac 3360

ttgcgcctcc tgctcaggca attgtgcagg cgaccccgga gcccccagcc gtcctccccg 3420

gccctcgagc atttccgggt ttacctttct aaggaagccg agcggaagct gctaacgtgg 3480

gaatcggtgc ataaggagaa ctttctgctg gcacgcgcta gggacaagcg ggagagcgac 3540

tccgagcgtc tgaagcgcac gtcccagaag gtggacttgg cactgaaaca gctgggacac 3600

atccgcgagt acgaacagcg cctgaaagtg ctggagcggg aggtccagca gtgtagccgc 3660

gtcctggggt gggtggccga ggccctgagc cgctctgcct tgctgccccc aggtgggccg 3720

ccaccccctg acctgcctgg gtccaaagac tgagccctgc tggcggactt caaggagaag 3780

cccccacagg ggattttgct cctagagtaa ggctcatctg ggcctcggcc cccgcacctg 3840

gtggccttgt ccttgaggtg agccccatgt ccatctgggc cactgtcagg accacctttg 3900

ggagtgtcat ccttacaaac cacagcatgc ccggctcctc ccagaaccag tcccagcctg 3960

ggaggatcaa ggcctggatc ccgggccgtt atccatctgg aggctgcagg gtccttgggg 4020

taacagggac cacagacccc tcaccactca cagattcctc acactgggga aataaagcca 4080

tttcagagga atcgtgaaaa aaa 4103

<210> 68
<211> 1214
<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 68

Met Val Val Pro Glu Lys Glu Gln Ser Trp Ile Pro Lys Ile Phe Lys
1 5 10 15

Lys Lys Thr Cys Thr Thr Phe Ile Val Asp Ser Thr Asp Pro Gly Gly
20 25 30

Thr Leu Cys Gln Cys Gly Arg Pro Arg Thr Ala His Pro Ala Val Ala
35 40 45

Met Glu Asp Ala Phe Gly Ala Ala Val Val Thr Val Trp Asp Ser Asp
50 55 60

Ala His Thr Thr Glu Lys Pro Thr Asp Ala Tyr Gly Glu Leu Asp Phe
65 70 75 80

Thr Gly Ala Gly Arg Lys His Ser Asn Phe Leu Arg Leu Ser Asp Arg
85 90 95

Thr Asp Pro Ala Ala Val Tyr Ser Leu Val Thr Arg Thr Trp Gly Phe
100 105 110

Arg Ala Pro Asn Leu Val Val Ser Val Leu Gly Gly Ser Gly Gly Pro
115 120 125

Val Leu Gln Thr Trp Leu Gln Asp Leu Leu Arg Arg Gly Leu Val Arg
130 135 140

Ala Ala Gln Ser Thr Gly Ala Trp Ile Val Thr Gly Gly Leu His Thr
145 150 155 160

Gly Ile Gly Arg His Val Gly Val Ala Val Arg Asp His Gln Met Ala
165 170 175

Ser Thr Gly Gly Thr Lys Val Val Ala Met Gly Val Ala Pro Trp Gly
180 185 190

Val Val Arg Asn Arg Asp Thr Leu Ile Asn Pro Lys Gly Ser Phe Pro
195 200 205

Ala Arg Tyr Arg Trp Arg Gly Asp Pro Glu Asp Gly Val Gln Phe Pro
210 215 220

Leu Asp Tyr Asn Tyr Ser Ala Phe Phe Leu Val Asp Asp Gly Thr His
225 230 235 240

Gly Cys Leu Gly Gly Glu Asn Arg Phe Arg Leu Arg Leu Glu Ser Tyr
245 250 255

Ile Ser Gln Gln Lys Thr Gly Val Gly Gly Thr Gly Ile Asp Ile Pro
260 265 270

Val Leu Leu Leu Leu Ile Asp Gly Asp Glu Lys Met Leu Thr Arg Ile
275 280 285

Glu Asn Ala Thr Gln Ala Gln Leu Pro Cys Leu Leu Val Ala Gly Ser
290 295 300

Gly Gly Ala Ala Asp Cys Leu Ala Glu Thr Leu Glu Asp Thr Leu Ala
305 310 315 320

Pro Gly Ser Gly Gly Ala Arg Gln Gly Glu Ala Arg Asp Arg Ile Arg
325 330 335

Arg Phe Phe Pro Lys Gly Asp Leu Glu Val Leu Gln Ala Gln Val Glu
340 345 350

Arg Ile Met Thr Arg Lys Glu Leu Leu Thr Val Tyr Ser Ser Glu Asp
355 360 365

Gly Ser Glu Glu Phe Glu Thr Ile Val Leu Lys Ala Leu Val Lys Ala
370 375 380

Cys Gly Ser Ser Glu Ala Ser Ala Tyr Leu Asp Glu Leu Arg Leu Ala
385 390 395 400

Val Ala Trp Asn Arg Val Asp Ile Ala Gln Ser Glu Leu Phe Arg Gly
405 410 415

Asp Ile Gln Trp Arg Ser Phe His Leu Glu Ala Ser Leu Met Asp Ala
420 425 430

Leu Leu Asn Asp Arg Pro Glu Phe Val Arg Leu Leu Ile Ser His Gly
435 440 445

Leu Ser Leu Gly His Phe Leu Thr Pro Met Arg Leu Ala Gln Leu Tyr
450 455 460

Ser Ala Ala Pro Ser Asn Ser Leu Ile Arg Asn Leu Leu Asp Gln Ala
465 470 475 480

Ser His Ser Ala Gly Thr Lys Ala Pro Ala Leu Lys Gly Gly Ala Ala
485 490 495

Glu Leu Arg Pro Pro Asp Val Gly His Val Leu Arg Met Leu Leu Gly
500 505 510

Lys Met Cys Ala Pro Arg Tyr Pro Ser Gly Gly Ala Trp Asp Pro His
515 520 525

Pro Gly Gln Gly Phe Gly Glu Ser Met Tyr Leu Leu Ser Asp Lys Ala
530 535 540

Thr Ser Pro Leu Ser Leu Asp Ala Gly Leu Gly Gln Ala Pro Trp Ser
545 550 555 560

Asp Leu Leu Leu Trp Ala Leu Leu Leu Asn Arg Ala Gln Met Ala Met
565 570 575

Tyr Phe Trp Glu Met Gly Ser Asn Ala Val Ser Ser Ala Leu Gly Ala
580 585 590

Cys Leu Leu Leu Arg Val Met Ala Arg Leu Glu Pro Asp Ala Glu Glu
595 600 605

Ala Ala Arg Arg Lys Asp Leu Ala Phe Lys Phe Glu Gly Met Gly Val
610 615 620

Asp Leu Phe Gly Glu Cys Tyr Arg Ser Ser Glu Val Arg Ala Ala Arg
625 630 635 640

Leu Leu Leu Arg Arg Cys Pro Leu Trp Gly Asp Ala Thr Cys Leu Gln
645 650 655

Leu Ala Met Gln Ala Asp Ala Arg Ala Phe Phe Ala Gln Asp Gly Val
660 665 670

Gln Ser Leu Leu Thr Gln Lys Trp Trp Gly Asp Met Ala Ser Thr Thr
675 680 685

Pro Ile Trp Ala Leu Val Leu Ala Phe Phe Cys Pro Pro Leu Ile Tyr
690 695 700

Thr Arg Leu Ile Thr Phe Arg Lys Ser Glu Glu Glu Pro Thr Arg Glu
705 710 715 720

Glu Leu Glu Phe Asp Met Asp Ser Val Ile Asn Gly Glu Gly Pro Val
725 730 735

Gly Thr Ala Asp Pro Ala Glu Lys Thr Pro Leu Gly Val Pro Arg Gln
740 745 750

Ser Gly Arg Pro Gly Cys Cys Gly Gly Arg Cys Gly Gly Arg Arg Cys
755 760 765

Leu Arg Arg Trp Phe His Phe Trp Gly Ala Pro Val Thr Ile Phe Met
770 775 780

Gly Asn Val Val Ser Tyr Leu Leu Phe Leu Leu Leu Phe Ser Arg Val
785 790 795 800

Leu Leu Val Asp Phe Gln Pro Ala Pro Pro Gly Ser Leu Glu Leu Leu
805 810 815

Leu Tyr Phe Trp Ala Phe Thr Leu Leu Cys Glu Glu Leu Arg Gln Gly
820 825 830

Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Ala Ser Gly Gly Pro Gly Pro Gly
835 840 845

His Ala Ser Leu Ser Gln Arg Leu Arg Leu Tyr Leu Ala Asp Ser Trp
850 855 860

Asn Gln Cys Asp Leu Val Ala Leu Thr Cys Phe Leu Leu Gly Val Gly
865 870 875 880

Cys Arg Leu Thr Pro Gly Leu Tyr His Leu Gly Arg Thr Val Leu Cys
885 890 895

Ile Asp Phe Met Val Phe Thr Val Arg Leu Leu His Ile Phe Thr Val
900 905 910

Asn Lys Gln Leu Gly Pro Lys Ile Val Ile Val Ser Lys Met Met Lys
915 920 925

Asp Val Phe Phe Phe Leu Phe Phe Leu Gly Val Trp Leu Val Ala Tyr
930 935 940

Gly Val Ala Thr Glu Gly Leu Leu Arg Pro Arg Asp Ser Asp Phe Pro
945 950 955 960

Ser Ile Leu Arg Arg Val Phe Tyr Arg Pro Tyr Leu Gln Ile Phe Gly
965 970 975

Gln Ile Pro Gln Glu Asp Met Asp Val Ala Leu Met Glu His Ser Asn
980 985 990

Cys Ser Ser Glu Pro Gly Phe Trp Ala His Pro Pro Gly Ala Gln Ala
995 1000 1005

Gly Thr Cys Val Ser Gln Tyr Ala Asn Trp Leu Val Val Leu Leu
1010 1015 1020

Leu Val Ile Phe Leu Leu Val Ala Asn Ile Leu Leu Val Asn Leu
1025 1030 1035

Leu Ile Ala Met Phe Ser Tyr Thr Phe Gly Lys Val Gln Gly Asn
1040 1045 1050

Ser Asp Leu Tyr Trp Lys Ala Gln Arg Tyr Arg Leu Ile Arg Glu
1055 1060 1065

Phe His Ser Arg Pro Ala Leu Ala Pro Pro Phe Ile Val Ile Ser
1070 1075 1080

His Leu Arg Leu Leu Leu Arg Gln Leu Cys Arg Arg Pro Arg Ser
1085 1090 1095

Pro Gln Pro Ser Ser Pro Ala Leu Glu His Phe Arg Val Tyr Leu
1100 1105 1110

Ser Lys Glu Ala Glu Arg Lys Leu Leu Thr Trp Glu Ser Val His
1115 1120 1125

Lys Glu Asn Phe Leu Leu Ala Arg Ala Arg Asp Lys Arg Glu Ser
1130 1135 1140

Asp Ser Glu Arg Leu Lys Arg Thr Ser Gln Lys Val Asp Leu Ala
1145 1150 1155

Leu Lys Gln Leu Gly His Ile Arg Glu Tyr Glu Gln Arg Leu Lys
1160 1165 1170

Val Leu Glu Arg Glu Val Gln Gln Cys Ser Arg Val Leu Gly Trp
1175 1180 1185

Val Ala Glu Ala Leu Ser Arg Ser Ala Leu Leu Pro Pro Gly Gly
1190 1195 1200

Pro Pro Pro Pro Asp Leu Pro Gly Ser Lys Asp
1205 1210

<210> 69
<211> 2174
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 69
aatgatagag atattagggc tagttaacca cagttttaca agactcctct tcccgcgtgt 60

gggccattgt catgctggtg ggcgtcccgc ccacctgaaa ggtctccccg ccccgactgg 120

ggtttgttgt tgaagaagga gaatccccgg aaaggctgag tctccagctc aaggtcaaaa 180

cgtccaaggc cgaaagccct ccagtttccc ctggacgcct tgctcctgct tctgctacga 240

ccttctgggg aaaacgaatt tctcattttc ttcttaaatt gccattttcg ctttaggaga 300

tgaatgtttt cctttggctg ttttggcaat gactctgaat taaagcgatg ctaacgcctc 360

ttttccccct aattgttaaa agctatggac tgcaggaaga tggcccgctt ctcttacagt 420

gtgatttgga tcatggccat ttctaaagtc tttgaactgg gattagttgc cgggctgggc 480

catcaggaat ttgctcgtcc atctcgggga tacctggcct tcagagatga cagcatttgg 540

ccccaggagg agcctgcaat tcggcctcgg tcttcccagc gtgtgccgcc catggggata 600

cagcacagta aggagctaaa cagaacctgc tgcctgaatg ggggaacctg catgctgggg 660

tccttttgtg cctgccctcc ctccttctac ggacggaact gtgagcacga tgtgcgcaaa 720

gagaactgtg ggtctgtgcc ccatgacacc tggctgccca agaagtgttc cctgtgtaaa 780

tgctggcacg gtcagctccg ctgctttcct caggcatttc tacccggctg tgatggcctt 840

gtgatggatg agcacctcgt ggcttccagg actccagaac taccaccgtc tgcacgtact 900

accactttta tgctagttgg catctgcctt tctatacaaa gctactatta atcgacattg 960

acctatttcc agaaatacaa ttttagatat catgcaaatt tcatgaccag taaaggctgc 1020

tgctacaatg tcctaactga aagatgatca tttgtagttg ccttaaaata atgaatacat 1080

ttccaaaatg gtctctaaca tttccttaca gaactacttc ttacttcttt gccctgccct 1140

ctcccaaaaa actacttctt ttttcaaaag aaagtcagcc atatctccat tgtgcctaag 1200

tccagtgttt ctttttttt tttttttga gacggagtct cactctgtca cccaggctgg 1260

actgcaatga cgcgatcttg gttcactgca acctccgcat ccggggttca agccattctc 1320

ctgcctcagc ctcccaagta actgggatta caggcatgtg tcaccatgcc cagctaattt 1380

ttttgtattt ttagtagaga tgggggtttc accatattgg ccagtctggt ctcgaactcc 1440

tgaccttgtg atccactcgc ctcagcctct cgaagtgctg agattacaca cgtgagcaac 1500

tgtgcaaggc ctggtgtttc ttgatacatg taattctacc aaggtcttct taatatgttc 1560

ttttaaatga ttgaattata tgttcagatt attggagact aattctaatg tggaccttag 1620

aatacagttt tgagtagagt tgatcaaaat caattaaaat agtctcttta aaaggaaaga 1680

aaacatcttt aaggggagga accagagtgc tgaaggaatg gaagtccatc tgcgtgtgtg 1740

cagggagact gggtaggaaa gaggaagcaa atagaagaga gaggttgaaa aacaaaatgg 1800

gttacttgat tggtgattag gtggtggtag agaagcaagt aaaaaggcta aatggaaggg 1860

caagtttcca tcatctatag aaagctatat aagacaagaa ctccccttt tttcccaaag 1920

gcattataaa aagaatgaag cctccttaga aaaaaaatta tacctcaatg tccccaacaa 1980

gattgcttaa taaattgtgt ttcctccaag ctattcaatt cttttaactg ttgtagaaga 2040

caaaatgttc acaatatatt tagttgtaaa ccaagtgatc aaactacata ttgtaaagcc 2100

catttttaaa atacattgta tatatgtgta tgcacagtaa aaatggaaac tatattgacc 2160

taaaaaaaaa aaaa 2174

<210> 70
<211> 188
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 70

Met Asp Cys Arg Lys Met Ala Arg Phe Ser Tyr Ser Val Ile Trp Ile
1 5 10 15

Met Ala Ile Ser Lys Val Phe Glu Leu Gly Leu Val Ala Gly Leu Gly
20 25 30

His Gln Glu Phe Ala Arg Pro Ser Arg Gly Tyr Leu Ala Phe Arg Asp
35 40 45

Asp Ser Ile Trp Pro Gln Glu Glu Pro Ala Ile Arg Pro Arg Ser Ser
50 55 60

Gln Arg Val Pro Pro Met Gly Ile Gln His Ser Lys Glu Leu Asn Arg
65 70 75 80

Thr Cys Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Met Leu Gly Ser Phe Cys Ala
85 90 95

Cys Pro Pro Ser Phe Tyr Gly Arg Asn Cys Glu His Asp Val Arg Lys
100 105 110

Glu Asn Cys Gly Ser Val Pro His Asp Thr Trp Leu Pro Lys Lys Cys
115 120 125

Ser Leu Cys Lys Cys Trp His Gly Gln Leu Arg Cys Phe Pro Gln Ala
130 135 140

Phe Leu Pro Gly Cys Asp Gly Leu Val Met Asp Glu His Leu Val Ala
145 150 155 160

Ser Arg Thr Pro Glu Leu Pro Pro Ser Ala Arg Thr Thr Thr Phe Met
165 170 175

Leu Val Gly Ile Cys Leu Ser Ile Gln Ser Tyr Tyr
180 185

<210> 71
<211> 3934
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 71
gccctcccag agctgccgga cgctcgcggg tctcggaacg catcccgccg cgggggcttc 60

ggccgtggca tgggcgccgc gggcctgctc ggggttttct tggctctcgt cgcaccgggg 120

gtcctcggga tttcttgtgg ctctcctccg cctatcctaa atggccggat tagttattat 180

tctacccccca ttgctgttgg taccgtgata aggtacagtt gttcaggtac cttccgcctc 240

attggagaaa aaagtctatt atgcataact aaagacaaag tggatggaac ctgggataaa 300

cctgctccta aatgtgaata tttcaataaa tattcttctt gccctgagcc catagtacca 360

ggaggataca aaattagagg ctctacaccc tacagacatg gtgattctgt gacatttgcc 420

tgtaaaacca acttctccat gaacggaaac aagtctgttt ggtgtcaagc aaataatatg 480

tgggggccga cacgactacc aacctgtgta agtgttttcc ctctcgagtg tccagcactt 540

cctatgatcc acaatggaca tcacacaagt gagaatgttg gctccattgc tccaggattg 600

tctgtgactt acagctgtga atctggttac ttgcttgttg gagaaaagat cattaactgt 660

ttgtcttcgg gaaaatggag tgctgtcccc cccacatgtg aagaggcacg ctgtaaatct 720

ctaggacgat ttcccaatgg gaaggtaaag gagcctccaa ttctccgggt tggtgtaact 780

gcaaactttt tctgtgatga agggtatcga ctgcaaggcc caccttctag tcggtgtgta 840

attgctggac agggagttgc ttggaccaaa atgccagtat gtgaagaaat tttttgccca 900

tcacctcccc ctattctcaa tggaagacat ataggcaact cactagcaaa tgtctcatat 960

ggaagcatag tcacttacac ttgtgacccg gacccagagg aaggagtgaa cttcatcctt 1020

attggagaga gcactctccg ttgtacagtt gatagtcaga agactgggac ctggagtggc 1080

cctgccccac gctgtgaact ttctacttct gcggttcagt gtccacatcc ccagatccta 1140

agaggccgaa tggtatctgg gcagaaagat cgatatacct ataacgacac tgtgatattt 1200

gcttgcatgt ttggcttcac cttgaagggc agcaagcaaa tccgatgcaa tgcccaaggc 1260

acatgggagc catctgcacc agtctgtgaa aaggaatgcc aggcccctcc taacatcctc 1320

aatgggcaaa aggaagatag acacatggtc cgctttgacc ctggaacatc tataaaatat 1380

agctgtaacc ctggctatgt gctggtggga gaagaatcca tacagtgtac ctctgagggg 1440

gtgtggacac cccctgtacc ccaatgcaaa gtggcagcgt gtgaagctac aggaaggcaa 1500

ctcttgacaa aaccccagca ccaatttgtt agaccagatg tcaactcttc ttgtggtgaa 1560

gggtacaagt taagtgggag tgtttatcag gagtgtcaag gcacaattcc ttggtttatg 1620

gagattcgtc tttgtaaaga aatcacctgc ccaccacccc ctgttatcta caatggggca 1680

cacaccggga gttccttaga agattttcca tatggaacca cggtcactta cacatgtaac 1740

cctgggccag aaagaggagt ggaattcagc ctcattggag agagcaccat ccgttgtaca 1800

agcaatgatc aagaaagagg cacctggagt ggccctgctc ccctatgtaa actttccctc 1860

cttgctgtcc agtgctcaca tgtccatatt gcaaatggat acaagatatc tggcaaggaa 1920

gccccatatt tctacaatga cactgtgaca ttcaagtgtt atagtggatt tactttgaag 1980

ggcagtagtc agattcgttg caaagctgat aacacctggg atcctgaaat accagtttgt 2040

gaaaaagaaa catgccagca tgtgagacag agtcttcaag aacttccagc tggttcacgt 2100

gtggagctag ttaatacgtc ctgccaagat gggtaccagt tgactggaca tgcttatcag 2160

atgtgtcaag atgctgaaaa tggaatttgg ttcaaaaaga ttccactttg taaagttatt 2220

cactgtcacc ctccaccagt gattgtcaat gggaagcaca cagggatgat ggcagaaaac 2280

tttctatatg gaaatgaagt ctcttatgaa tgtgaccaag gattctatct cctgggagag 2340

aaaaaattgc agtgcagaag tgattctaaa ggacatggat cttggagcgg gccttcccca 2400

cagtgcttac gatctcctcc tgtgactcgc tgccctaatc cagaagtcaa acatgggtac 2460

aagctcaata aaacacattc tgcatattcc cacaatgaca tagtgtatgt tgactgcaat 2520

cctggcttca tcatgaatgg tagtcgcgtg attaggtgtc atactgataa cacatgggtg 2580

ccaggtgtgc caacttgtat gaaaaaagcc ttcatagggt gtccacctcc gcctaagacc 2640

cctaacggga accatactgg tggaaacata gctcgatttt ctcctggaat gtcaatcctg 2700

tacagctgtg accaaggcta cctgctggtg ggagaggcac tccttctttg cacacatgag 2760

ggaacctgga gccaacctgc ccctcattgt aaagaggtaa actgtagctc accagcagat 2820

atggatggaa tccagaaagg gctggaacca aggaaaatgt atcagtatgg agctgttgta 2880

actctggagt gtgaagatgg gtatatgctg gaaggcagtc cccagagcca gtgccaatcg 2940

gatcaccaat ggaaccctcc cctggcggtt tgcagatccc gttcacttgc tcctgtcctt 3000

tgtggtattg ctgcaggttt gatacttctt accttcttga ttgtcattac cttatacgtg 3060

atatcaaaac acagagaacg caattattat acagatacaa gccagaaaga agcttttcat 3120

ttagaagcac gagaagtata ttctgttgat ccatacaacc cagccagctg atcagaagac 3180

aaactggtgt gtgcctcatt gcttggaatt cagcggaata ttgattagaa agaaactgct 3240

ctaatatcag caagtctctt tatatggcct caagatcaat gaaatgatgt cataagcgat 3300

cacttcctat atgcacttat tctcaagaag aacatcttta tggtaaagat gggagcccag 3360

tttcactgcc atatactctt caaggacttt ctgaagcctc acttatgaga tgcctgaagc 3420

caggccatgg ctataaacaa ttacatggct ctaaaaagtt ttgccctttt taaggaaggc 3480

actaaaaaga gctgtcctgg tatctagacc catcttcttt ttgaaatcag catactcaat 3540

gttactatct gcttttggtt ataatgtgtt tttaattatc taaagtatga agcattttct 3600

ggggttatga tggccttacc tttattagga agtatggttt tattttgata gtagcttcct 3660

cctctggtgg tgttaatcat ttcattttta cccttactgt ttgagtttct ctcacattac 3720

tgtatatact ttgcctttcc ataatcactc agtgattgca atttgcacaa gtttttttaa 3780

attatgggaa tcaagattta atcctagaga tttggtgtac aattcaggct ttggatgttt 3840

ctttagcagt tttgtgataa gttctagttg cttgtaaaat ttcacttaat aatgtgtaca 3900

ttagtcattc aataaattgt aattgtaaag aaaa 3934

<210> 72
<211> 1033
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 72

Met Gly Ala Ala Gly Leu Leu Gly Val Phe Leu Ala Leu Val Ala Pro
1 5 10 15

Gly Val Leu Gly Ile Ser Cys Gly Ser Pro Pro Pro Ile Leu Asn Gly
20 25 30

Arg Ile Ser Tyr Tyr Ser Thr Pro Ile Ala Val Gly Thr Val Ile Arg
35 40 45

Tyr Ser Cys Ser Gly Thr Phe Arg Leu Ile Gly Glu Lys Ser Leu Leu
50 55 60

Cys Ile Thr Lys Asp Lys Val Asp Gly Thr Trp Asp Lys Pro Ala Pro
65 70 75 80

Lys Cys Glu Tyr Phe Asn Lys Tyr Ser Ser Cys Pro Glu Pro Ile Val
85 90 95

Pro Gly Gly Tyr Lys Ile Arg Gly Ser Thr Pro Tyr Arg His Gly Asp
100 105 110

Ser Val Thr Phe Ala Cys Lys Thr Asn Phe Ser Met Asn Gly Asn Lys
115 120 125

Ser Val Trp Cys Gln Ala Asn Asn Met Trp Gly Pro Thr Arg Leu Pro
130 135 140

Thr Cys Val Ser Val Phe Pro Leu Glu Cys Pro Ala Leu Pro Met Ile
145 150 155 160

His Asn Gly His His Thr Ser Glu Asn Val Gly Ser Ile Ala Pro Gly
165 170 175

Leu Ser Val Thr Tyr Ser Cys Glu Ser Gly Tyr Leu Leu Val Gly Glu
180 185 190

Lys Ile Ile Asn Cys Leu Ser Ser Gly Lys Trp Ser Ala Val Pro Pro
195 200 205

Thr Cys Glu Glu Ala Arg Cys Lys Ser Leu Gly Arg Phe Pro Asn Gly
210 215 220

Lys Val Lys Glu Pro Pro Ile Leu Arg Val Gly Val Thr Ala Asn Phe
225 230 235 240

Phe Cys Asp Glu Gly Tyr Arg Leu Gln Gly Pro Pro Ser Ser Arg Cys
245 250 255

Val Ile Ala Gly Gln Gly Val Ala Trp Thr Lys Met Pro Val Cys Glu
260 265 270

Glu Ile Phe Cys Pro Ser Pro Pro Pro Ile Leu Asn Gly Arg His Ile
275 280 285

Gly Asn Ser Leu Ala Asn Val Ser Tyr Gly Ser Ile Val Thr Tyr Thr
290 295 300

Cys Asp Pro Asp Pro Glu Glu Gly Val Asn Phe Ile Leu Ile Gly Glu
305 310 315 320

Ser Thr Leu Arg Cys Thr Val Asp Ser Gln Lys Thr Gly Thr Trp Ser
325 330 335

Gly Pro Ala Pro Arg Cys Glu Leu Ser Thr Ser Ala Val Gln Cys Pro
340 345 350

His Pro Gln Ile Leu Arg Gly Arg Met Val Ser Gly Gln Lys Asp Arg
355 360 365

Tyr Thr Tyr Asn Asp Thr Val Ile Phe Ala Cys Met Phe Gly Phe Thr
370 375 380

Leu Lys Gly Ser Lys Gln Ile Arg Cys Asn Ala Gln Gly Thr Trp Glu
385 390 395 400

Pro Ser Ala Pro Val Cys Glu Lys Glu Cys Gln Ala Pro Pro Asn Ile
405 410 415

Leu Asn Gly Gln Lys Glu Asp Arg His Met Val Arg Phe Asp Pro Gly
420 425 430

Thr Ser Ile Lys Tyr Ser Cys Asn Pro Gly Tyr Val Leu Val Gly Glu
435 440 445

Glu Ser Ile Gln Cys Thr Ser Glu Gly Val Trp Thr Pro Pro Val Pro
450 455 460

Gln Cys Lys Val Ala Ala Cys Glu Ala Thr Gly Arg Gln Leu Leu Thr
465 470 475 480

Lys Pro Gln His Gln Phe Val Arg Pro Asp Val Asn Ser Ser Cys Gly
485 490 495

Glu Gly Tyr Lys Leu Ser Gly Ser Val Tyr Gln Glu Cys Gln Gly Thr
500 505 510

Ile Pro Trp Phe Met Glu Ile Arg Leu Cys Lys Glu Ile Thr Cys Pro
515 520 525

Pro Pro Pro Val Ile Tyr Asn Gly Ala His Thr Gly Ser Ser Leu Glu
530 535 540

Asp Phe Pro Tyr Gly Thr Thr Val Thr Tyr Thr Cys Asn Pro Gly Pro
545 550 555 560

Glu Arg Gly Val Glu Phe Ser Leu Ile Gly Glu Ser Thr Ile Arg Cys
565 570 575

Thr Ser Asn Asp Gln Glu Arg Gly Thr Trp Ser Gly Pro Ala Pro Leu
580 585 590

Cys Lys Leu Ser Leu Leu Ala Val Gln Cys Ser His Val His Ile Ala
595 600 605

Asn Gly Tyr Lys Ile Ser Gly Lys Glu Ala Pro Tyr Phe Tyr Asn Asp
610 615 620

Thr Val Thr Phe Lys Cys Tyr Ser Gly Phe Thr Leu Lys Gly Ser Ser
625 630 635 640

Gln Ile Arg Cys Lys Ala Asp Asn Thr Trp Asp Pro Glu Ile Pro Val
645 650 655

Cys Glu Lys Glu Thr Cys Gln His Val Arg Gln Ser Leu Gln Glu Leu
660 665 670

Pro Ala Gly Ser Arg Val Glu Leu Val Asn Thr Ser Cys Gln Asp Gly
675 680 685

Tyr Gln Leu Thr Gly His Ala Tyr Gln Met Cys Gln Asp Ala Glu Asn
690 695 700

Gly Ile Trp Phe Lys Lys Ile Pro Leu Cys Lys Val Ile His Cys His
705 710 715 720

Pro Pro Pro Val Ile Val Asn Gly Lys His Thr Gly Met Met Ala Glu
725 730 735

Asn Phe Leu Tyr Gly Asn Glu Val Ser Tyr Glu Cys Asp Gln Gly Phe
740 745 750

Tyr Leu Leu Gly Glu Lys Lys Leu Gln Cys Arg Ser Asp Ser Lys Gly
755 760 765

His Gly Ser Trp Ser Gly Pro Ser Pro Gln Cys Leu Arg Ser Pro Pro
770 775 780

Val Thr Arg Cys Pro Asn Pro Glu Val Lys His Gly Tyr Lys Leu Asn
785 790 795 800

Lys Thr His Ser Ala Tyr Ser His Asn Asp Ile Val Tyr Val Asp Cys
805 810 815

Asn Pro Gly Phe Ile Met Asn Gly Ser Arg Val Ile Arg Cys His Thr
820 825 830

Asp Asn Thr Trp Val Pro Gly Val Pro Thr Cys Met Lys Lys Ala Phe
835 840 845

Ile Gly Cys Pro Pro Pro Pro Lys Thr Pro Asn Gly Asn His Thr Gly
850 855 860

Gly Asn Ile Ala Arg Phe Ser Pro Gly Met Ser Ile Leu Tyr Ser Cys
865 870 875 880

Asp Gln Gly Tyr Leu Leu Val Gly Glu Ala Leu Leu Leu Cys Thr His
885 890 895

Glu Gly Thr Trp Ser Gln Pro Ala Pro His Cys Lys Glu Val Asn Cys
900 905 910

Ser Ser Pro Ala Asp Met Asp Gly Ile Gln Lys Gly Leu Glu Pro Arg
915 920 925

Lys Met Tyr Gln Tyr Gly Ala Val Val Thr Leu Glu Cys Glu Asp Gly
930 935 940

Tyr Met Leu Glu Gly Ser Pro Gln Ser Gln Cys Gln Ser Asp His Gln
945 950 955 960

Trp Asn Pro Pro Leu Ala Val Cys Arg Ser Arg Ser Leu Ala Pro Val
965 970 975

Leu Cys Gly Ile Ala Ala Gly Leu Ile Leu Leu Thr Phe Leu Ile Val
980 985 990

Ile Thr Leu Tyr Val Ile Ser Lys His Arg Glu Arg Asn Tyr Tyr Thr
995 1000 1005

Asp Thr Ser Gln Lys Glu Ala Phe His Leu Glu Ala Arg Glu Val
1010 1015 1020

Tyr Ser Val Asp Pro Tyr Asn Pro Ala Ser
1025 1030

<210> 73
<211> 1300
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 73
ctgcagccgg tgcagttaca cgttttcctc caaggagcct cggacgttgt cacgggtttg 60

gggtcgggga cagagcggtg accatggcca ggctggcgtt gtctcctgtg cccagccact 120

ggatggtggc gttgctgctg ctgctctcag ctgagccagt accagcagcc agatcggagg 180

accggtaccg gaatcccaaa ggtagtgctt gttcgcggat ctggcagagc ccacgtttca 240

tagccaggaa acggggcttc acggtgaaaa tgcactgcta catgaacagc gcctccggca 300

atgtgagctg gctctggaag caggagatgg acgagaatcc ccagcagctg aagctggaaa 360

agggccgcat ggaagagtcc cagaacgaat ctctcgccac cctcaccatc caaggcatcc 420

ggtttgagga caatggcatc tacttctgtc agcagaagtg caacaacacc tcggaggtct 480

accagggctg cggcacagag ctgcgagtca tgggattcag caccttggca cagctgaagc 540

agaggaacac gctgaaggat ggtatcatca tgatccagac gctgctgatc atcctcttca 600

tcatcgtgcc tatcttcctg ctgctggaca aggatgacag caaggctggc atggaggaag 660

atcacaccta cgagggcctg gacattgacc agacagccac ctatgaggac atagtgacgc 720

tgcggacagg ggaagtgaag tggtctgtag gtgagcaccc aggccaggag tgagagccag 780

gtcgccccat gacctgggtg caggctccct ggcctcagtg actgcttcgg agctgcctgg 840

ctcatggccc aaccccttc ctggaccccc cagctggcct ctgaagctgg cccaccagag 900

ctgccatttg tctccagccc ctggtcccca gctcttgcca aagggcctgg agtagaagga 960

caacagggca gcaacttgga gggagttctc tggggatgga cgggacccag ccttctgggg 1020

gtgctatgag gtgatccgtc cccacacatg ggatggggga ggcagagact ggtccagagc 1080

ccgcaaatgg actcggagcc gagggcctcc cagcagagct tgggaagggc catggaccca 1140

actgggcccc agaagagcca caggaacatc attcctctcc cgcaaccact cccaccccag 1200

ggaggccctg gcctccagtg ccttcccccg tggaataaac ggtgtgtcct gagaaaccac 1260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1300

<210> 74
<211> 229
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 74

Met Ala Arg Leu Ala Leu Ser Pro Val Pro Ser His Trp Met Val Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Ser Ala Glu Pro Val Pro Ala Ala Arg Ser Glu
20 25 30

Asp Arg Tyr Arg Asn Pro Lys Gly Ser Ala Cys Ser Arg Ile Trp Gln
35 40 45

Ser Pro Arg Phe Ile Ala Arg Lys Arg Gly Phe Thr Val Lys Met His
50 55 60

Cys Tyr Met Asn Ser Ala Ser Gly Asn Val Ser Trp Leu Trp Lys Gln
65 70 75 80

Glu Met Asp Glu Asn Pro Gln Gln Leu Lys Leu Glu Lys Gly Arg Met
85 90 95

Glu Glu Ser Gln Asn Glu Ser Leu Ala Thr Leu Thr Ile Gln Gly Ile
100 105 110

Arg Phe Glu Asp Asn Gly Ile Tyr Phe Cys Gln Gln Lys Cys Asn Asn
115 120 125

Thr Ser Glu Val Tyr Gln Gly Cys Gly Thr Glu Leu Arg Val Met Gly
130 135 140

Phe Ser Thr Leu Ala Gln Leu Lys Gln Arg Asn Thr Leu Lys Asp Gly
145 150 155 160

Ile Ile Met Ile Gln Thr Leu Leu Ile Ile Leu Phe Ile Ile Val Pro
165 170 175

Ile Phe Leu Leu Leu Asp Lys Asp Asp Ser Lys Ala Gly Met Glu Glu
180 185 190

Asp His Thr Tyr Glu Gly Leu Asp Ile Asp Gln Thr Ala Thr Tyr Glu
195 200 205

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

His Pro Gly Gln Glu
225

<210> 75
<211> 2592
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 75
agagtctcca gttggtgacc aagagtacat ctcttttcaa atagctggat taggtcctca 60

tgctgctgtg gtcattgctg gtcatctttg atgcagtcac tgaacaggca gattcgctga 120

cccttgtggc gccctcttct gtcttcgaag gagacagcat cgttctgaaa tgccagggag 180

aacagaactg gaaaattcag aagatggctt accataagga taacaaagag ttatctgttt 240

tcaaaaaatt ctcagatttc cttatccaaa gtgcagtttt aagtgacagt ggtaactatt 300

tctgtagtac caaaggacaa ctctttctct gggataaaac ttcaaatata gtaaagataa 360

aagtccaaga gctctttcaa cgtcctgtgc tgactgccag ctccttccag cccatcgaag 420

ggggtccagt gagcctgaaa tgtgagaccc ggctctctcc acagaggttg gatgttcaac 480

tccagttctg cttcttcaga gaaaaccagg tcctggggtc aggctggagc agctctccgg 540

agctccagat ttctgccgtg tggagtgaag acacagggtc ttactggtgc aaggcagaaa 600

cggtgactca caggatcaga aaacagagcc tccaatccca gattcacgtg cagagaatcc 660

ccatctctaa tgtaagcttg gagatccggg cccccggggg acaggtgact gaaggacaaa 720

aactgatcct gctctgctca gtggctgggg gtacaggaaa tgtcacattc tcctggtaca 780

gagaggccac aggaaccagt atgggaaaga aaacccagcg ttccctgtca gcagagctgg 840

agatcccagc tgtgaaagag agtgatgccg gcaaatatta ctgtagagct gacaacggcc 900

atgtgcctat ccagagcaag gtggtgaata tccctgtgag aattccagtg tctcgccctg 960

tcctcaccct caggtctcct ggggcccagg ctgcagtggg ggacctgctg gagcttcact 1020

gtgaggccct gagaggctct cccccaatct tgtaccaatt ttatcatgag gatgtcaccc 1080

ttgggaacag ctcggccccc tctggaggag gggcctcctt caacctctct ttgactgcag 1140

aacattctgg aaactactcc tgtgaggcca acaacggcct gggggcccag tgcagtgagg 1200

cagtgccagt ctccatctca ggacctgatg gctatagaag agacctcatg acagctggag 1260

ttctctgggg actgtttggt gtccttggtt tcactggtgt tgctttgctg ttgtatgcct 1320

tgttccacaa gatatcagga gaaagttctg ccactaatga acccagaggg gcttccaggc 1380

caaatcctca agagttcacc tattcaagcc caaccccaga catggaggag ctgcagccag 1440

tgtatgtcaa tgtgggctct gtagatgtgg atgtggttta ttctcaggtc tggagcatgc 1500

agcagccaga aagctcagca aacatcagga cacttctgga gaacaaggac tcccaagtca 1560

tctactcttc tgtgaagaaa tcataacact tggaggaatc agaagggaag atcaacagca 1620

aggatggggc atcattaaga cttgctataa aaccttatga aaatgcttga ggcttatcac 1680

ctgccacagc cagaacgtgc ctcaggaggc acctcctgtc atttttgtcc tgatgatgtt 1740

tcttctccaa tatcttcttt tacctatcaa tattcattga actgctgcta catccagaca 1800

ctgtgcaaat aaattatttc tgctaccttc tcttaagcaa tcagtgtgta aagatttgag 1860

ggaagaatga ataagagata caaggtctca ccttcatcta ctgtgaagtg atgagaacag 1920

gacttgatag tggtgtatta acttatttat gtgctgctgg atacagtttg ctaatatttt 1980

gttgagaatt tttgcaaata tgttcattgg gaatattggc ctgaaatttt cttttccact 2040

gtgtctctgc cagaatgttt gtatcaggct gatgctggct tcatagaatg agttaggcag 2100

gagcccttcc tccttgattt tttggcatag tttcagcagg attggtacca gttattcttt 2160

ctgcatcttg tagaattcag ctatgaatcc atctggtcta gggcttttgt gttggttggt 2220

aagtttttta ttactaattc aacttcagcg cttgatattg gtctaggagg ggtttctgtc 2280

tcttcctggt tcaatcttgg gagattgtgt gtttccagga atttagccgt ttcctccaga 2340

ttttcttctt tatgtgcatc gacttgagtg taaacataac ttatatgcac tgggaaacca 2400

aaaaatctgt gtgacttgct ttattgcagc atttgtttta ttttggtagt ctggaactga 2460

acctgcaata tcaccaaagt atgcatatag ttgcaaaaat gtgatttttg acatagtaaa 2520

tatgagtatt tgcaataaac tatgatatta cttttgtaag tatatagaat aaaatgtaaa 2580

taatctataa aa 2592

<210> 76
<211> 508
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 76

Met Leu Leu Trp Ser Leu Leu Val Ile Phe Asp Ala Val Thr Glu Gln
1 5 10 15

Ala Asp Ser Leu Thr Leu Val Ala Pro Ser Ser Val Phe Glu Gly Asp
20 25 30

Ser Ile Val Leu Lys Cys Gln Gly Glu Gln Asn Trp Lys Ile Gln Lys
35 40 45

Met Ala Tyr His Lys Asp Asn Lys Glu Leu Ser Val Phe Lys Lys Phe
50 55 60

Ser Asp Phe Leu Ile Gln Ser Ala Val Leu Ser Asp Ser Gly Asn Tyr
65 70 75 80

Phe Cys Ser Thr Lys Gly Gln Leu Phe Leu Trp Asp Lys Thr Ser Asn
85 90 95

Ile Val Lys Ile Lys Val Gln Glu Leu Phe Gln Arg Pro Val Leu Thr
100 105 110

Ala Ser Ser Phe Gln Pro Ile Glu Gly Gly Pro Val Ser Leu Lys Cys
115 120 125

Glu Thr Arg Leu Ser Pro Gln Arg Leu Asp Val Gln Leu Gln Phe Cys
130 135 140

Phe Phe Arg Glu Asn Gln Val Leu Gly Ser Gly Trp Ser Ser Ser Pro
145 150 155 160

Glu Leu Gln Ile Ser Ala Val Trp Ser Glu Asp Thr Gly Ser Tyr Trp
165 170 175

Cys Lys Ala Glu Thr Val Thr His Arg Ile Arg Lys Gln Ser Leu Gln
180 185 190

Ser Gln Ile His Val Gln Arg Ile Pro Ile Ser Asn Val Ser Leu Glu
195 200 205

Ile Arg Ala Pro Gly Gly Gln Val Thr Glu Gly Gln Lys Leu Ile Leu
210 215 220

Leu Cys Ser Val Ala Gly Gly Thr Gly Asn Val Thr Phe Ser Trp Tyr
225 230 235 240

Arg Glu Ala Thr Gly Thr Ser Met Gly Lys Lys Thr Gln Arg Ser Leu
245 250 255

Ser Ala Glu Leu Glu Ile Pro Ala Val Lys Glu Ser Asp Ala Gly Lys
260 265 270

Tyr Tyr Cys Arg Ala Asp Asn Gly His Val Pro Ile Gln Ser Lys Val
275 280 285

Val Asn Ile Pro Val Arg Ile Pro Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Leu
290 295 300

Arg Ser Pro Gly Ala Gln Ala Ala Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His
305 310 315 320

Cys Glu Ala Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Gln Phe Tyr His
325 330 335

Glu Asp Val Thr Leu Gly Asn Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly Gly Ala
340 345 350

Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys
355 360 365

Glu Ala Asn Asn Gly Leu Gly Ala Gln Cys Ser Glu Ala Val Pro Val
370 375 380

Ser Ile Ser Gly Pro Asp Gly Tyr Arg Arg Asp Leu Met Thr Ala Gly
385 390 395 400

Val Leu Trp Gly Leu Phe Gly Val Leu Gly Phe Thr Gly Val Ala Leu
405 410 415

Leu Leu Tyr Ala Leu Phe His Lys Ile Ser Gly Glu Ser Ser Ala Thr
420 425 430

Asn Glu Pro Arg Gly Ala Ser Arg Pro Asn Pro Gln Glu Phe Thr Tyr
435 440 445

Ser Ser Pro Thr Pro Asp Met Glu Glu Leu Gln Pro Val Tyr Val Asn
450 455 460

Val Gly Ser Val Asp Val Asp Val Val Tyr Ser Gln Val Trp Ser Met
465 470 475 480

Gln Gln Pro Glu Ser Ser Ala Asn Ile Arg Thr Leu Leu Glu Asn Lys
485 490 495

Asp Ser Gln Val Ile Tyr Ser Ser Val Lys Lys Ser
500 505

<210> 77
<211> 4530
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 77
aattctcgag ctcgtcgacc ggtcgacgag ctcgagggtc gacgagctcg agggcgcgcg 60

cccggccccc acccctcgca gcaccccgcg ccccgcgccc tcccagccgg gtccagccgg 120

agccatgggg ccggagccgc agtgagcacc atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg 180

ctcctcctcg ccctcttgcc ccccggagcc gcgagcaccc aagtgtgcac cggcacagac 240

atgaagctgc ggctccctgc cagtcccgag acccacctgg acatgctccg ccacctctac 300

cagggctgcc aggtggtgca gggaaacctg gaactcacct acctgcccac caatgccagc 360

ctgtccttcc tgcaggatat ccaggaggtg cagggctacg tgctcatcgc tcacaaccaa 420

gtgaggcagg tcccactgca gaggctgcgg attgtgcgag gcacccagct ctttgaggac 480

aactatgccc tggccgtgct agacaatgga gacccgctga acaataccac ccctgtcaca 540

ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaaa 600

ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag ctctgctacc aggacacgat tttgtggaag 660

gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct ctcacactga tagacaccaa ccgctctcgg 720

gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag ggctcccgct gctggggaga gagttctgag 780

gattgtcaga gcctgacgcg cactgtctgt gccggtggct gtgcccgctg caaggggcca 840

ctgcccactg actgctgcca tgagcagtgt gctgccggct gcacgggccc caagcactct 900

gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc 960

ctggtcacct acaacacaga cacgtttgag tccatgccca atcccgaggg ccggtataca 1020

ttcggcgcca gctgtgtgac tgcctgtccc tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc 1080

tgcaccctcg tctgccccct gcacaaccaa gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg 1140

tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg 1200

cgagaggtga gggcagttac cagtgccaat atccaggagt ttgctggctg caagaagatc 1260

tttgggagcc tggcatttct gccggagagc tttgatgggg acccagcctc caacactgcc 1320

ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt gagactctgg aagagatcac aggttaccta 1380

tacatctcag catggccgga cagcctgcct gacctcagcg tcttccagaa cctgcaagta 1440

atccggggac gaattctgca caatggcgcc tactcgctga ccctgcaagg gctgggcatc 1500

agctggctgg ggctgcgctc actgagggaa ctgggcagtg gactggccct catccaccat 1560

aacacccacc tctgcttcgt gcacacggtg ccctgggacc agctctttcg gaacccgcac 1620

caagctctgc tccacactgc caaccggcca gaggacgagt gtgtgggcga gggcctggcc 1680

tgccaccagc tgtgcgcccg agggcactgc tggggtccag ggcccaccca gtgtgtcaac 1740

tgcagccagt tccttcgggg ccaggagtgc gtggaggaat gccgagtact gcaggggctc 1800

cccagggagt atgtgaatgc caggcactgt ttgccgtgcc accctgagtg tcagccccag 1860

aatggctcag tgacctgttt tggaccggag gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat 1920

aaggaccctc ccttctgcgt ggcccgctgc cccagcggtg tgaaacctga cctctcctac 1980

atgcccatct ggaagtttcc agatgaggag ggcgcatgcc agccttgccc catcaactgc 2040

acccactcct gtgtggacct ggatgacaag ggctgccccg ccgagcagag agccagccct 2100

ctgacgtcca tcgtctctgc ggtggttggc attctgctgg tcgtggtctt gggggtggtc 2160

tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag aagatccgga agtacacgat gcggagactg 2220

ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg 2280

cagatgcgga tcctgaaaga gacggagctg aggaaggtga aggtgcttgg atctggcgct 2340

tttggcacag tctacaaggg catctggatc cctgatgggg agaatgtgaa aattccagtg 2400

gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa 2460

gcatacgtga tggctggtgt gggctcccca tatgtctccc gccttctggg catctgcctg 2520

acatccacgg tgcagctggt gacacagctt atgccctatg gctgcctctt agaccatgtc 2580

cgggaaaacc gcggacgcct gggctcccag gacctgctga actggtgtat gcagattgcc 2640

aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg ctcgtacaca gggacttggc cgctcggaac 2700

gtgctggtca agagtcccaa ccatgtcaaa attacagact tcgggctggc tcggctgctg 2760

gacattgacg agacagagta ccatgcagat gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg 2820

ctggagtcca ttctccgccg gcggttcacc caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg 2880

actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc aaaccttacg atgggatccc agcccgggag 2940

atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg ctgccccagc cccccatctg caccattgat 3000

gtctacatga tcatggtcaa atgttggatg attgactctg aatgtcggcc aagattccgg 3060

gagttggtgt ctgaattctc ccgcatggcc agggaccccc agcgctttgt ggtcatccag 3120

aatgaggact tgggcccagc cagtcccttg gacagcacct tctaccgctc actgctggag 3180

gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct gaggagtatc tggtacccca gcagggcttc 3240

ttctgtccag accctgcccc gggcgctggg ggcatggtcc accacaggca ccgcagctca 3300

tctaccagga gtggcggtgg ggacctgaca ctagggctgg agccctctga agaggaggcc 3360

cccaggtctc cactggcacc ctccgaaggg gctggctccg atgtatttga tggtgacctg 3420

ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagc ctccccacac atgaccccag ccctctacag 3480

cggtacagtg aggaccccac agtacccctg ccctctgaga ctgatggcta cgttgccccc 3540

ctgacctgca gcccccagcc tgaatatgtg aaccagccag atgttcggcc ccagcccccct 3600

tcgccccgag agggccctct gcctgctgcc cgacctgctg gtgccactct ggaaagggcc 3660

aagactctct ccccagggaa gaatggggtc gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgcc 3720

gtggagaacc ccgagtactt gacaccccag ggaggagctg cccctcagcc ccaccctcct 3780

cctgccttca gcccagcctt cgacaacctc tattactggg accaggaccc accagagcgg 3840

ggggctccac ccagcacctt caaagggaca cctacggcag agaacccaga gtacctgggt 3900

ctggacgtgc cagtgtgaac cagaaggcca agtccgcaga agccctgatg tgtcctcagg 3960

gagcagggaa ggcctgactt ctgctggcat caagaggtgg gagggccctc cgaccacttc 4020

caggggaacc tgccatgcca ggaacctgtc ctaaggaacc ttccttcctg cttgagttcc 4080

cagatggctg gaaggggtcc agcctcgttg gaagaggaac agcactgggg agtctttgtg 4140

gattctgagg ccctgcccaa tgagactcta gggtccagtg gatgccacag cccagcttgg 4200

ccctttcctt ccagatcctg ggtactgaaa gccttaggga agctggcctg agaggggaag 4260

cggccctaag ggagtgtcta agaacaaaag cgacccattc agagactgtc cctgaaacct 4320

agtactgccc cccatgagga aggaacagca atggtgtcag tatccaggct ttgtacagag 4380

tgcttttctg tttagttttt actttttttg ttttgttttt ttaaagacga aataaagacc 4440

caggggagaa tgggtgttgt atggggaggc aagtgtgggg ggtccttctc cacacccact 4500

ttgtccattt gcaaatatat tttggaaaac 4530

<210> 78
<211> 1255
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 78

Met Glu Leu Ala Ala Leu Cys Arg Trp Gly Leu Leu Leu Ala Leu Leu
1 5 10 15

Pro Pro Gly Ala Ala Ser Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys
20 25 30

Leu Arg Leu Pro Ala Ser Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His
35 40 45

Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr
50 55 60

Leu Pro Thr Asn Ala Ser Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val
65 70 75 80

Gln Gly Tyr Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu
85 90 95

Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr
100 105 110

Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro
115 120 125

Val Thr Gly Ala Ser Pro Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser
130 135 140

Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln
145 150 155 160

Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn
165 170 175

Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys
180 185 190

His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser
195 200 205

Ser Glu Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys
210 215 220

Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys
225 230 235 240

Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu
245 250 255

His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val
260 265 270

Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg
275 280 285

Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu
290 295 300

Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln
305 310 315 320

Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys
325 330 335

Pro Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu
340 345 350

Val Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys
355 360 365

Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp
370 375 380

Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe
385 390 395 400

Glu Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro
405 410 415

Asp Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg
420 425 430

Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu
435 440 445

Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly
450 455 460

Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val
465 470 475 480

Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr
485 490 495

Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys His
500 505 510

Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys
515 520 525

Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys
530 535 540

Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys
545 550 555 560

Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys
565 570 575

Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp
580 585 590

Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu
595 600 605

Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln
610 615 620

Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys
625 630 635 640

Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr Ser Ile Val Ser
645 650 655

Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly
660 665 670

Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met Arg
675 680 685

Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly
690 695 700

Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Leu
705 710 715 720

Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys
725 730 735

Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala Ile
740 745 750

Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu
755 760 765

Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg
770 775 780

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

Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly Arg
805 810 815

Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys Gly
820 825 830

Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala
835 840 845

Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp Phe
850 855 860

Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala Asp
865 870 875 880

Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu Arg
885 890 895

Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val
900 905 910

Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala
915 920 925

Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro
930 935 940

Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met
945 950 955 960

Ile Asp Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu Leu Val Ser Glu Phe
965 970 975

Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val Val Ile Gln Asn Glu
980 985 990

Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser Leu
995 1000 1005

Leu Glu Asp Asp Asp Met Gly Asp Leu Val Asp Ala Glu Glu Tyr
1010 1015 1020

Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly
1025 1030 1035

Ala Gly Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg
1040 1045 1050

Ser Gly Gly Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu Glu
1055 1060 1065

Glu Ala Pro Arg Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser
1070 1075 1080

Asp Val Phe Asp Gly Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu
1085 1090 1095

Gln Ser Leu Pro Thr His Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser
1100 1105 1110

Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val
1115 1120 1125

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

Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro Arg Glu Gly Pro Leu Pro
1145 1150 1155

Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu Arg Ala Lys Thr Leu
1160 1165 1170

Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val Phe Ala Phe Gly
    1175 1180 1185

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

Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala Phe Asp
    1205 1210 1215

Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala Pro
    1220 1225 1230

Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu Tyr
    1235 1240 1245

Leu Gly Leu Asp Val Pro Val
    1250 1255

<210> 79
<211> 2533
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 79
ggagctcaag ctcctctaca aagaggtgga cagagaagac agcagagacc atgggacccc 60

cctcagcccc tccctgcaga ttgcatgtcc cctggaagga ggtcctgctc acagcctcac 120

ttctaacctt ctggaaccca cccaccactg ccaagctcac tattgaatcc acgccattca 180

atgtcgcaga ggggaaggag gttcttctac tcgcccacaa cctgccccag aatcgtattg 240

gttacagctg gtacaaaggc gaaagagtgg atggcaacag tctaattgta ggatatgtaa 300

taggaactca acaagctacc ccagggcccg catacagtgg tcgagagaca atatacccca 360

atgcatccct gctgatccag aacgtcaccc agaatgacac aggattctat accctacaag 420

tcataaagtc agatcttgtg aatgaagaag caaccggaca gttccatgta tacccggagc 480

tgcccaagcc ctccatctcc agcaacaact ccaaccccgt ggaggacaag gatgctgtgg 540

ccttcacctg tgaacctgag gttcagaaca caacctacct gtggtgggta aatggtcaga 600

gcctcccggt cagtcccagg ctgcagctgt ccaatggcaa catgaccctc actctactca 660

gcgtcaaaag gaacgatgca ggatcctatg aatgtgaaat acagaaccca gcgagtgcca 720

accgcagtga cccagtcacc ctgaatgtcc tctatggccc agatgtcccc accatttccc 780

cctcaaaggc caattaccgt ccaggggaaa atctgaacct ctcctgccac gcagcctcta 840

acccacctgc acagtactct tggtttatca atgggacgtt ccagcaatcc acacaagagc 900

tctttatccc caacatcact gtgaataata gcggatccta tatgtgccaa gcccataact 960

cagccactgg cctcaatagg accacagtca cgatgatcac agtctctgga agtgctcctg 1020

tcctctcagc tgtggccacc gtcggcatca cgattggagt gctggccagg gtggctctga 1080

tatagcagcc ctggtgtatt ttcgatattt caggaagact ggcagattgg accagaccct 1140

gaattcttct agctcctcca atcccatttt atcccatgga accactaaaa acaaggtctg 1200

ctctgctcct gaagccctat atgctggaga tggacaactc aatgaaaatt taaagggaaa 1260

accctcaggc ctgaggtgtg tgccactcag agacttcacc taactagaga cagtcaaact 1320

gcaaaccatg gtgagaaatt gacgacttca cactatggac agcttttccc aagatgtcaa 1380

aacaagactc ctcatcatga taaggctctt accccctttt aatttgtcct tgcttatgcc 1440

tgcctctttc gcttggcagg atgatgctgt cattagtatt tcacaagaag tagcttcaga 1500

gggtaactta acagagtgtc agatctatct tgtcaatccc aacgttttac ataaaataag 1560

agatccttta gtgcacccag tgactgacat tagcagcatc tttaacacag ccgtgtgttc 1620

aaatgtacag tggtcctttt cagagttgga cttctagact cacctgttct cactccctgt 1680

tttaattcaa cccagccatg caatgccaaa taatagaatt gctccctacc agctgaacag 1740

ggaggagtct gtgcagtttc tgacacttgt tgttgaacat ggctaaatac aatgggtatc 1800

gctgagacta agttgtagaa attaacaaat gtgctgcttg gttaaaatgg ctacactcat 1860

ctgactcatt ctttattcta ttttagttgg tttgtatctt gcctaaggtg cgtagtccaa 1920

ctcttggtat taccctccta atagtcatac tagtagtcat actccctggt gtagtgtatt 1980

ctctaaaagc tttaaatgtc tgcatgcagc cagccatcaa atagtgaatg gtctctcttt 2040

ggctggaatt acaaaactca gagaaatgtg tcatcaggag aacatcataa cccatgaagg 2100

ataaaagccc caaatggtgg taactgataa tagcactaat gctttaagat ttggtcacac 2160

tctcacctag gtgagcgcat tgagccagtg gtgctaaatg ctacatactc caactgaaat 2220

gttaaggaag aagatagatc caattaaaaa aaattaaaac caatttaaaa aaaaaaaaga 2280

acacaggaga ttccagtcta cttgagttag cataatacag aagtcccctc tactttaact 2340

tttacaaaaa agtaacctga actaatctga tgttaaccaa tgtatttatt tctgtggttc 2400

tgtttccttg ttccaatttg acaaaaccca ctgttcttgt attgtattgc ccagggggag 2460

ctatcactgt acttgtagag tggtgctgct ttaattcata aatcacaaat aaaagccaat 2520

tagctctata act 2533

<210> 80
<211> 344
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 80

Met Gly Pro Pro Ser Ala Pro Pro Cys Arg Leu His Val Pro Trp Lys
1 5 10 15

Glu Val Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Pro Pro Thr
20 25 30

Thr Ala Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly
35 40 45

Lys Glu Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln Asn Arg Ile Gly
50 55 60

Tyr Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Ser Leu Ile Val
65 70 75 80

Gly Tyr Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser
85 90 95

Gly Arg Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val
100 105 110

Thr Gln Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp
115 120 125

Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu
130 135 140

Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys
145 150 155 160

Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Val Gln Asn Thr Thr Tyr
165 170 175

Leu Trp Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln
180 185 190

Leu Ser Asn Gly Asn Met Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Lys Arg Asn
195 200 205

Asp Ala Gly Ser Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Ala Ser Ala Asn
210 215 220

Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Val Pro
225 230 235 240

Thr Ile Ser Pro Ser Lys Ala Asn Tyr Arg Pro Gly Glu Asn Leu Asn
245 250 255

Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe
260 265 270

Ile Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn
275 280 285

Ile Thr Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Met Cys Gln Ala His Asn Ser
290 295 300

Ala Thr Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Met Ile Thr Val Ser Gly
305 310 315 320

Ser Ala Pro Val Leu Ser Ala Val Ala Thr Val Gly Ile Thr Ile Gly
325 330 335

Val Leu Ala Arg Val Ala Leu Ile
340

<210> 81
<211> 1583
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 81
gtgcctctcc tggcaggcag agtggctcct cacagcctga agctcatcct tctgcacggg 60

ccagccaggc cagcacagag gcaccagggc agcagtgcac acaggtcccc ggggacccca 120

ccatgtggag cggatggtgg ctgtggcccc ttgtggccgt ctgcactgca gacttctttc 180

gggacgaggc agagaggatc atgagggact cccctgtcat tgatgggcac aatgacctcc 240

cctggcagct gctggatatg ttcaacaacc ggctgcagga cgagagggcc aacctgacca 300

ccttggccgg cacacacacc aacatcccca agctgagggc cggctttgtg ggaggccagt 360

tctggtccgt gtacacgccc tgcgacaccc agaacaaaga cgccgtgcgg aggacgctgg 420

agcagatgga cgtggtccac cgcatgtgcc ggatgtaccc ggagaccttc ctgtatgtca 480

ccagcagtgc aggcattcgg caggccttcc gggaagggaa ggtggccagc ctgatcggcg 540

tggagggcgg ccactccatt gacagcagtt tgggcgtcct gcgggcactc tatcagctgg 600

gcatgcggta cctgaccctc acccacagct gcaacacgcc ctgggctgac aactggctgg 660

tggacacggg agacagcgag ccccagagcc aaggcttgtc accctttggg cagcgtgtgg 720

tgaaggagct gaaccgtctg ggggtcctca tcgacttggc tcacgtgtct gtggccacca 780

tgaaggccac cctgcagctg tccagagccc cggtcatctt cagccactcc tcggcctaca 840

gcgtgtgcgc aagccggcgc aacgtgcctg acgacgtcct gaggctggtg aaacagacag 900

acagcctggt gatggtgaac ttctacaaca attacatttc ctgcaccaac aaggccaacc 960

tgtcccaagt ggccgaccat ctggatcaca tcaaggaggt ggcaggagcc agagccgtgg 1020

gttttggtgg ggactttgat ggtgttccaa gggtccctga ggggctggag gacgtctcca 1080

agtatccaga cctgatcgct gagctgctca ggaggaactg gacggaggcg gaggtcaagg 1140

gcgcactggc tgacaacctg ctgagggtct tcgaggctgt ggaacaggcc agcaacctca 1200

cacaggctcc cgaggaggag cccatcccgc tggaccagct gggtggctcc tgcaggaccc 1260

attacggcta ctcctctggg gcttccagcc tccatcgcca ctgggggctc ctgctggcct 1320

ccctcgctcc cctggtcctc tgtctgtctc tcctgtgaaa cctgggagac cagagtcccc 1380

tttagggttc ccggagctcc gggaagaccc gcccatccca ggactccaga tgccaggagc 1440

cctgctgccc acatgcaagg accagcatct cctgagagga cgcctgggct tacctggggg 1500

gcaggatgcc tggggacagt tcaggacaca cacacagtag gcccgcaata aaagcaacac 1560

cccttcaaaa aaaaaaaaaa aaa 1583

<210> 82
<211> 411
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 82

Met Trp Ser Gly Trp Trp Leu Trp Pro Leu Val Ala Val Cys Thr Ala
1 5 10 15

Asp Phe Phe Arg Asp Glu Ala Glu Arg Ile Met Arg Asp Ser Pro Val
20 25 30

Ile Asp Gly His Asn Asp Leu Pro Trp Gln Leu Leu Asp Met Phe Asn
35 40 45

Asn Arg Leu Gln Asp Glu Arg Ala Asn Leu Thr Thr Leu Ala Gly Thr
50 55 60

His Thr Asn Ile Pro Lys Leu Arg Ala Gly Phe Val Gly Gly Gln Phe
65 70 75 80

Trp Ser Val Tyr Thr Pro Cys Asp Thr Gln Asn Lys Asp Ala Val Arg
85 90 95

Arg Thr Leu Glu Gln Met Asp Val Val His Arg Met Cys Arg Met Tyr
100 105 110

Pro Glu Thr Phe Leu Tyr Val Thr Ser Ser Ala Gly Ile Arg Gln Ala
115 120 125

Phe Arg Glu Gly Lys Val Ala Ser Leu Ile Gly Val Glu Gly Gly His
130 135 140

Ser Ile Asp Ser Ser Leu Gly Val Leu Arg Ala Leu Tyr Gln Leu Gly
145 150 155 160

Met Arg Tyr Leu Thr Leu Thr His Ser Cys Asn Thr Pro Trp Ala Asp
165 170 175

Asn Trp Leu Val Asp Thr Gly Asp Ser Glu Pro Gln Ser Gln Gly Leu
180 185 190

Ser Pro Phe Gly Gln Arg Val Val Lys Glu Leu Asn Arg Leu Gly Val
195 200 205

Leu Ile Asp Leu Ala His Val Ser Val Ala Thr Met Lys Ala Thr Leu
210 215 220

Gln Leu Ser Arg Ala Pro Val Ile Phe Ser His Ser Ser Ala Tyr Ser
225 230 235 240

Val Cys Ala Ser Arg Arg Asn Val Pro Asp Asp Val Leu Arg Leu Val
245 250 255

Lys Gln Thr Asp Ser Leu Val Met Val Asn Phe Tyr Asn Asn Tyr Ile
260 265 270

Ser Cys Thr Asn Lys Ala Asn Leu Ser Gln Val Ala Asp His Leu Asp
275 280 285

His Ile Lys Glu Val Ala Gly Ala Arg Ala Val Gly Phe Gly Gly Asp
290 295 300

Phe Asp Gly Val Pro Arg Val Pro Glu Gly Leu Glu Asp Val Ser Lys
305 310 315 320

Tyr Pro Asp Leu Ile Ala Glu Leu Leu Arg Arg Asn Trp Thr Glu Ala
325 330 335

Glu Val Lys Gly Ala Leu Ala Asp Asn Leu Leu Arg Val Phe Glu Ala
340 345 350

Val Glu Gln Ala Ser Asn Leu Thr Gln Ala Pro Glu Glu Glu Pro Ile
355 360 365

Pro Leu Asp Gln Leu Gly Gly Ser Cys Arg Thr His Tyr Gly Tyr Ser
370 375 380

Ser Gly Ala Ser Ser Leu His Arg His Trp Gly Leu Leu Leu Ala Ser
385 390 395 400

Leu Ala Pro Leu Val Leu Cys Leu Ser Leu Leu
405 410

<210> 83
<211> 3485
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 83
tccagctggg tagccggggg agcgcgcgtg ggggctccgc gagtcgctcg cccttggttt 60

ctggggaagc ctgggggacg cggctgtggc ggaggcgccc tgggactcag gtcgcctgga 120

gcgtggcacg cagagcccca ggcgcggagc tgaggccgcg cggccgcgct tggccccagc 180

gggcgtggga ctgagcagtc tgctgccccc cgacatgtga cccagccccg ccgcccatgc 240

gggctcccgg ccgcccggcc ctgcggccgc tgccgctgcc gccgctgctg ctgttgctcc 300

tggcggcgcc ttggggacgg gcagttccct gtgtctctgg tggtttgcct aaacctgcaa 360

acatcacctt cttatccatc aacatgaaga atgtcctaca atggactcca ccagagggtc 420

ttcaaggagt taaagttact tacactgtgc agtatttcat atatgggcaa aagaaatggc 480

tgaataaatc agaatgcaga aatatcaata gaacctactg tgatctttct gctgaaactt 540

ctgactacga acaccagtat tatgccaaag ttaaggccat ttggggaaca aagtgttcca 600

aatgggctga aagtggacgg ttctatcctt ttttagaaac acaaattggc ccaccagagg 660

tggcactgac tacagatgag aagtccattt ctgttgtcct gacagctcca gagaagtgga 720

agagaaatcc agaagacctt cctgtttcca tgcaacaaat atactccaat ctgaagtata 780

acgtgtctgt gttgaatact aaatcaaaca gaacgtggtc ccagtgtgtg accaaccaca 840

cgctggtgct cacctggctg gagccgaaca ctctttactg cgtacacgtg gagtccttcg 900

tcccagggcc ccctcgccgt gctcagcctt ctgagaagca gtgtgccagg actttgaaag 960

atcaatcatc agagttcaag gctaaaatca tcttctggta tgttttgccc atatctatta 1020

ccgtgtttct tttttctgtg atgggctatt ccatctaccg atatatccac gttggcaaag 1080

agaaacaccc agcaaatttg attttgattt atggaaatga atttgacaaa agattctttg 1140

tgcctgctga aaaaatcgtg attaacttta tcaccctcaa tatctcggat gattctaaaa 1200

tttctcatca ggatatgagt ttactgggaa aaagcagtga tgtatccagc cttaatgatc 1260

ctcagcccag cgggaacctg aggccccctc aggaggaaga ggaggtgaaa catttagggt 1320

atgcttcgca tttgatggaa atttttttgtg actctgaaga aaacacggaa ggtacttctt 1380

tcacccagca agagtccctc agcagaacaa tacccccgga taaaacagtc attgaatatg 1440

aatatgatgt cagaaccact gacatttgtg cggggcctga agagcaggag ctcagtttgc 1500

aggaggaggt gtccacacaa ggaacattat tggagtcgca ggcagcgttg gcagtcttgg 1560

gcccgcaaac gttacagtac tcatacaccc ctcagctcca agacttagac cccctggcgc 1620

aggagcacac agactcggag gaggggccgg aggaagagcc atcgacgacc ctggtcgact 1680

gggatcccca aactggcagg ctgtgtattc cttcgctgtc cagcttcgac caggattcag 1740

agggctgcga gccttctgag ggggatgggc tcggagagga gggtcttcta tctagactct 1800

atgaggagcc ggctccagac aggccaccag gagaaaatga aacctatctc atgcaattca 1860

tggaggaatg ggggttatat gtgcagatgg aaaactgatg ccaacacttc cttttgcctt 1920

ttgtttcctg tgcaaacaag tgagtcaccc ctttgatccc agccataaag tacctgggat 1980

gaaagaagtt ttttccagtt tgtcagtgtc tgtgagaatt acttatttct tttctctatt 2040

ctcatagcac gtgtgtgatt ggttcatgca tgtaggtctc ttaacaatga tggtgggcct 2100

ctggagtcca ggggctggcc ggttgttcta tgcagagaaa gcagtcaata aatgtttgcc 2160

agactgggtg cagaatttat tcaggtgggt gtactctggc ctcttggttc attattttca 2220

aacaagcaca cttgtacaat tattttctgg gtacttccca tatgcacata gcactgtaaa 2280

aaatatttcc caaagatcac tcattttata aataccactt tttcagaatt gggtttattg 2340

cgagcaggag gagatactta aaacatgcac atataccagg ttggtggtaa gttggtcaca 2400

tgtgaaaacc tcaactattt aatcatcatg attcatattt tgagtgaata catcaggcac 2460

agaccttcat gatatcacac actcttggct actttaagag gccatcttta atactttatg 2520

agtagttctg gagtgtaaac ataaacgagt attcttttgt agtcagaaaa gtgtcctctc 2580

aataatttag taggggctta ttgtctctca aaactaacct aaaagaaaat gacacatttt 2640

ataatagaat attacattta tttctggaag tgtgttttca aaaagatatt tacatagtct 2700

gtaaactaga aagtgttagg taaagctcta ggttactgtg ttactattat aatattaaac 2760

attcgaatag gcagtcgttc aaagactctt tggaatatct atgaatgaat atcctctatt 2820

cttataatat taaaacccat aagtaaatat aggacataca agagaaatga gttaaatgac 2880

tatgtaaggg agagtttatt aaaatttgat gaaatttact gtaggaacta aactatgcca 2940

taaaacaata gctttctagt tcatttccag taactgttcc catctccttt accacttgtt 3000

aagaaaatta aattcttcag tcacgctgct ttaaaatggg acaaaatcta ttaagttgaa 3060

ccatatataa ttgtggatat ttggctgttt ttaatctgac aagcagtaac ttcatatggt 3120

ttgccttaat atatatttgt tttagtcatg aactcataat ccattgatgc tctttcatga 3180

gaagagatat gacccatatt tccttattga tattattggt acaggcagac aaccctggta 3240

ggagagatgg attctggggt catgaccttt cgtgattatc cgcaaatgca aacagtttca 3300

gatctaatgg tttaatttag ggagtaatta tattaatcag agtgttctgt tattctcaat 3360

ctttatagaa acgattctgc tggttttgaa gaacagatgt attacactaa ctgtaaaagt 3420

agttcaagag tgagaaagaa taaattgtta ttaagagcaa aagaaaaata aagtgattga 3480

tgata 3485

<210> 84
<211> 553
<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 84

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

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Pro Trp Gly Arg Ala Val Pro Cys
20 25 30

Val Ser Gly Gly Leu Pro Lys Pro Ala Asn Ile Thr Phe Leu Ser Ile
35 40 45

Asn Met Lys Asn Val Leu Gln Trp Thr Pro Pro Glu Gly Leu Gln Gly
50 55 60

Val Lys Val Thr Tyr Thr Val Gln Tyr Phe Ile Tyr Gly Gln Lys Lys
65 70 75 80

Trp Leu Asn Lys Ser Glu Cys Arg Asn Ile Asn Arg Thr Tyr Cys Asp
85 90 95

Leu Ser Ala Glu Thr Ser Asp Tyr Glu His Gln Tyr Tyr Ala Lys Val
100 105 110

Lys Ala Ile Trp Gly Thr Lys Cys Ser Lys Trp Ala Glu Ser Gly Arg
115 120 125

Phe Tyr Pro Phe Leu Glu Thr Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val Ala Leu
130 135 140

Thr Thr Asp Glu Lys Ser Ile Ser Val Val Leu Thr Ala Pro Glu Lys
145 150 155 160

Trp Lys Arg Asn Pro Glu Asp Leu Pro Val Ser Met Gln Gln Ile Tyr
165 170 175

Ser Asn Leu Lys Tyr Asn Val Ser Val Leu Asn Thr Lys Ser Asn Arg
180 185 190

Thr Trp Ser Gln Cys Val Thr Asn His Thr Leu Val Leu Thr Trp Leu
195 200 205

Glu Pro Asn Thr Leu Tyr Cys Val His Val Glu Ser Phe Val Pro Gly
210 215 220

Pro Pro Arg Arg Ala Gln Pro Ser Glu Lys Gln Cys Ala Arg Thr Leu
225 230 235 240

Lys Asp Gln Ser Ser Glu Phe Lys Ala Lys Ile Ile Phe Trp Tyr Val
245 250 255

Leu Pro Ile Ser Ile Thr Val Phe Leu Phe Ser Val Met Gly Tyr Ser
260 265 270

Ile Tyr Arg Tyr Ile His Val Gly Lys Glu Lys His Pro Ala Asn Leu
275 280 285

Ile Leu Ile Tyr Gly Asn Glu Phe Asp Lys Arg Phe Phe Val Pro Ala
290 295 300

Glu Lys Ile Val Ile Asn Phe Ile Thr Leu Asn Ile Ser Asp Asp Ser
305 310 315 320

Lys Ile Ser His Gln Asp Met Ser Leu Leu Gly Lys Ser Ser Asp Val
325 330 335

Ser Ser Leu Asn Asp Pro Gln Pro Ser Gly Asn Leu Arg Pro Pro Gln
340 345 350

Glu Glu Glu Glu Val Lys His Leu Gly Tyr Ala Ser His Leu Met Glu
355 360 365

Ile Phe Cys Asp Ser Glu Glu Asn Thr Glu Gly Thr Ser Phe Thr Gln
370 375 380

Gln Glu Ser Leu Ser Arg Thr Ile Pro Pro Asp Lys Thr Val Ile Glu
385 390 395 400

Tyr Glu Tyr Asp Val Arg Thr Thr Asp Ile Cys Ala Gly Pro Glu Glu
405 410 415

Gln Glu Leu Ser Leu Gln Glu Glu Val Ser Thr Gln Gly Thr Leu Leu
420 425 430

Glu Ser Gln Ala Ala Leu Ala Val Leu Gly Pro Gln Thr Leu Gln Tyr
435 440 445

Ser Tyr Thr Pro Gln Leu Gln Asp Leu Asp Pro Leu Ala Gln Glu His
450 455 460

Thr Asp Ser Glu Glu Gly Pro Glu Glu Glu Pro Ser Thr Thr Leu Val
465 470 475 480

Asp Trp Asp Pro Gln Thr Gly Arg Leu Cys Ile Pro Ser Leu Ser Ser
485 490 495

Phe Asp Gln Asp Ser Glu Gly Cys Glu Pro Ser Glu Gly Asp Gly Leu
500 505 510

Gly Glu Glu Gly Leu Leu Ser Arg Leu Tyr Glu Glu Pro Ala Pro Asp
515 520 525

Arg Pro Pro Gly Glu Asn Glu Thr Tyr Leu Met Gln Phe Met Glu Glu
530 535 540

Trp Gly Leu Tyr Val Gln Met Glu Asn
545 550

<210> 85
<211> 2558
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 85
tgtggcactg cctgcgtacc caaccccagc cctgggtagc ctgcagcatg gcccagctgt 60

tcctgcccct gctggcagcc ctggtcctgg cccaggctcc tgcagcttta gcagatgttc 120

tggaaggaga cagctcagag gaccgcgctt ttcgcgtgcg catcgcgggc gacgcgccac 180

tgcagggcgt gctcggcggc gccctcacca tcccttgcca cgtccactac ctgcggccac 240

cgccgagccg ccgggctgtg ctgggctctc cgcgggtcaa gtggactttc ctgtcccggg 300

gccgggaggc agaggtgctg gtggcgcggg gagtgcgcgt caaggtgaac gaggcctacc 360

ggttccgcgt ggcactgcct gcgtacccag cgtcgctcac cgacgtctcc ctggcgctga 420

gcgagctgcg ccccaacgac tcaggtatct atcgctgtga ggtccagcac ggcatcgatg 480

acagcagcga cgctgtggag gtcaaggtca aaggggtcgt ctttctctac cgagagggct 540

ctgcccgcta tgctttctcc ttttctgggg cccaggaggc ctgtgcccgc attggagccc 600

acatcgccac cccggagcag ctctatgccg cctaccttgg gggctatgag caatgtgatg 660

ctggctggct gtcggatcag accgtgaggt atcccatcca gaccccacga gaggcctgtt 720

acggagacat ggatggcttc cccggggtcc ggaactatgg tgtggtggac ccggatgacc 780

tctatgatgt gtactgttat gctgaagacc taaatggaga attgttcctg ggtgaccctc 840

cagagaagct gacattggag gaagcacggg cgtactgcca ggagcggggt gcagagattg 900

ccaccacggg ccaactgtat gcagcctggg atggtggcct ggaccactgc agcccagggt 960

ggctagctga tggcagtgtg cgctacccca tcgtcacacc cagccagcgc tgtggtgggg 1020

gcttgcctgg tgtcaagact ctcttcctct tccccaacca gactggcttc cccaataagc 1080

acagccgctt caacgtctac tgcttccgag actcggccca gccttctgcc atccctgagg 1140

cctccaaccc agcctccaac ccagcctctg atggactaga ggctatcgtc acagtgacag 1200

agaccctgga ggaactgcag ctgcctcagg aagccacaga gagtgaatcc cgtggggcca 1260

tctactccat ccccatcatg gaggacggag gaggtggaag ctccactcca gaagacccag 1320

cagaggcccc taggacgctc ctagaatttg aaacacaatc catggtaccg cccacggggt 1380

tctcagaaga ggaaggtaag gcattggagg aagaagagaa atatgaagat gaagaagaga 1440

aagaggagga agaagaagag gaggaggtgg aggatgaggc tctgtgggca tggcccagcg 1500

agctcagcag cccgggccct gaggcctctc tccccactga gccagcagcc caggaggagt 1560

cactctccca ggcgccagca agggcagtcc tgcagcctgg tgcatcacca cttcctgatg 1620

gagagtcaga agcttccagg cctccaaggg tccatggacc acctactgag actctgccca 1680

ctcccaggga gaggaaccta gcatccccat caccttccac tctggttgag gcaagagagg 1740

tgggggaggc aactggtggt cctgagctat ctggggtccc tcgaggagag agcgaggaga 1800

caggaagctc cgagggtgcc ccttccctgc ttccagccac acgggcccct gagggtacca 1860

gggagctgga ggccccctct gaagataatt ctggaagaac tgccccagca gggacctcag 1920

tgcaggccca gccagtgctg cccactgaca gcgccagccg aggtggagtg gccgtggtcc 1980

ccgcatcagg taattctgcc caaggctcaa ctgccctctc tatcctactc cttttcttcc 2040

ccctgcagct ctgggtcacc tgacctgtag tcctttaacc caccatcatc ccaaactctc 2100

ctgtcctttg ccttcattct cttacccacc tctacctatg ggtctccaat ctcggatatc 2160

caccttgtgg gtatctcagc tctccgcgtc tttaccctgt gatcccagcc ccgccactga 2220

ccatctgtga cccttccctg ccattgggcc ctccacctgt ggctcacatc tcgccagccc 2280

cacagagcat cctcaggcct ctccaagggt cctcatcacc tattgcagcc ttcagggctc 2340

ggcctatttt ccactactcc cttcatccgc ctgtgtgccg tccccttttag ctgcctccta 2400

ttgatctcag ggaagcctgg gagtcccttc tcacccctca acctccggag tccaggagaa 2460

cccgtacccc cacagagcct taagcaacta cttctgtgaa gtatttttg actgtttcat 2520

ggaaaacaag ccttggaaat aaatctctat taaaccgc 2558

<210> 86
<211> 671
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 86

Met Ala Gln Leu Phe Leu Pro Leu Leu Ala Ala Leu Val Leu Ala Gln
1 5 10 15

Ala Pro Ala Ala Leu Ala Asp Val Leu Glu Gly Asp Ser Ser Glu Asp
20 25 30

Arg Ala Phe Arg Val Arg Ile Ala Gly Asp Ala Pro Leu Gln Gly Val
35 40 45

Leu Gly Gly Ala Leu Thr Ile Pro Cys His Val His Tyr Leu Arg Pro
    50 55 60

Pro Pro Ser Arg Arg Ala Val Leu Gly Ser Pro Arg Val Lys Trp Thr
65 70 75 80

Phe Leu Ser Arg Gly Arg Glu Ala Glu Val Leu Val Ala Arg Gly Val
                85 90 95

Arg Val Lys Val Asn Glu Ala Tyr Arg Phe Arg Val Ala Leu Pro Ala
            100 105 110

Tyr Pro Ala Ser Leu Thr Asp Val Ser Leu Ala Leu Ser Glu Leu Arg
        115 120 125

Pro Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Arg Cys Glu Val Gln His Gly Ile Asp
    130 135 140

Asp Ser Ser Asp Ala Val Glu Val Lys Val Lys Gly Val Val Phe Leu
145 150 155 160

Tyr Arg Glu Gly Ser Ala Arg Tyr Ala Phe Ser Phe Ser Gly Ala Gln
                165 170 175

Glu Ala Cys Ala Arg Ile Gly Ala His Ile Ala Thr Pro Glu Gln Leu
            180 185 190

Tyr Ala Ala Tyr Leu Gly Gly Tyr Glu Gln Cys Asp Ala Gly Trp Leu
        195 200 205

Ser Asp Gln Thr Val Arg Tyr Pro Ile Gln Thr Pro Arg Glu Ala Cys
    210 215 220

Tyr Gly Asp Met Asp Gly Phe Pro Gly Val Arg Asn Tyr Gly Val Val
225 230 235 240

Asp Pro Asp Asp Leu Tyr Asp Val Tyr Cys Tyr Ala Glu Asp Leu Asn
                245 250 255

Gly Glu Leu Phe Leu Gly Asp Pro Pro Glu Lys Leu Thr Leu Glu Glu
            260 265 270

Ala Arg Ala Tyr Cys Gln Glu Arg Gly Ala Glu Ile Ala Thr Thr Gly
        275 280 285

Gln Leu Tyr Ala Ala Trp Asp Gly Gly Leu Asp His Cys Ser Pro Gly
    290 295 300

Trp Leu Ala Asp Gly Ser Val Arg Tyr Pro Ile Val Thr Pro Ser Gln
305 310 315 320

Arg Cys Gly Gly Gly Leu Pro Gly Val Lys Thr Leu Phe Leu Phe Pro
325 330 335

Asn Gln Thr Gly Phe Pro Asn Lys His Ser Arg Phe Asn Val Tyr Cys
340 345 350

Phe Arg Asp Ser Ala Gln Pro Ser Ala Ile Pro Glu Ala Ser Asn Pro
355 360 365

Ala Ser Asn Pro Ala Ser Asp Gly Leu Glu Ala Ile Val Thr Val Thr
370 375 380

Glu Thr Leu Glu Glu Leu Gln Leu Pro Gln Glu Ala Thr Glu Ser Glu
385 390 395 400

Ser Arg Gly Ala Ile Tyr Ser Ile Pro Ile Met Glu Asp Gly Gly Gly
405 410 415

Gly Ser Ser Thr Pro Glu Asp Pro Ala Glu Ala Pro Arg Thr Leu Leu
420 425 430

Glu Phe Glu Thr Gln Ser Met Val Pro Pro Thr Gly Phe Ser Glu Glu
435 440 445

Glu Gly Lys Ala Leu Glu Glu Glu Glu Lys Tyr Glu Asp Glu Glu Glu
450 455 460

Lys Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Val Glu Asp Glu Ala Leu Trp
465 470 475 480

Ala Trp Pro Ser Glu Leu Ser Ser Pro Gly Pro Glu Ala Ser Leu Pro
485 490 495

Thr Glu Pro Ala Ala Gln Glu Glu Ser Leu Ser Gln Ala Pro Ala Arg
500 505 510

Ala Val Leu Gln Pro Gly Ala Ser Pro Leu Pro Asp Gly Glu Ser Glu
515 520 525

Ala Ser Arg Pro Pro Arg Val His Gly Pro Pro Thr Glu Thr Leu Pro
530 535 540

Thr Pro Arg Glu Arg Asn Leu Ala Ser Pro Ser Pro Ser Thr Leu Val
545 550 555 560

Glu Ala Arg Glu Val Gly Glu Ala Thr Gly Gly Pro Glu Leu Ser Gly
565 570 575

Val Pro Arg Gly Glu Ser Glu Glu Thr Gly Ser Ser Glu Gly Ala Pro
580 585 590

Ser Leu Leu Pro Ala Thr Arg Ala Pro Glu Gly Thr Arg Glu Leu Glu
595 600 605

Ala Pro Ser Glu Asp Asn Ser Gly Arg Thr Ala Pro Ala Gly Thr Ser
610 615 620

Val Gln Ala Gln Pro Val Leu Pro Thr Asp Ser Ala Ser Arg Gly Gly
625 630 635 640

Val Ala Val Val Pro Ala Ser Gly Asn Ser Ala Gln Gly Ser Thr Ala
645 650 655

Leu Ser Ile Leu Leu Leu Phe Phe Pro Leu Gln Leu Trp Val Thr
660 665 670

<210> 87
<211> 4869
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 87
cattctgctg gctgcgcggt ggcggcggct gtgtgtgcgc cgcgccttgc cgcccccccct 60

ggcccccccga gcccggggcg cgcgctcccg cccgggccgt ccgggccccg cggcgccgcg 120

gcccgaggcc ccgggaagcg cagccatggc tctgcggagg ctgggggccg cgctgctgct 180

gctgccgctg ctcgccgccg tggaagaaac gctaatggac tccactacag cgactgctga 240

gctgggctgg atggtgcatc ctccatcagg gtgggaagag gtgagtggct acgatgagaa 300

catgaacacg atccgcacgt accaggtgtg caacgtgttt gagtcaagcc agaacaactg 360

gctacggacc aagtttatcc ggcgccgtgg cgcccaccgc atccacgtgg agatgaagtt 420

ttcggtgcgt gactgcagca gcatccccag cgtgcctggc tcctgcaagg agaccttcaa 480

cctctattac tatgaggctg actttgactc ggccaccaag accttcccca actggatgga 540

gaatccatgg gtgaaggtgg ataccattgc agccgacgag agcttctccc aggtggacct 600

gggtggccgc gtcatgaaaa tcaacaccga ggtgcggagc ttcggacctg tgtcccgcag 660

cggcttctac ctggccttcc aggactatgg cggctgcatg tccctcatcg ccgtgcgtgt 720

cttctaccgc aagtgccccc gcatcatcca gaatggcgcc atcttccagg aaaccctgtc 780

gggggctgag agcacatcgc tggtggctgc ccggggcagc tgcatcgcca atgcggaaga 840

ggtggatgta cccatcaagc tctactgtaa cggggacggc gagtggctgg tgcccatcgg 900

gcgctgcatg tgcaaagcag gcttcgaggc cgttgagaat ggcaccgtct gccgaggttg 960

tccatctggg actttcaagg ccaaccaagg ggatgaggcc tgtacccact gtcccatcaa 1020

cagccggacc acttctgaag gggccaccaa ctgtgtctgc cgcaatggct actacagagc 1080

agacctggac cccctggaca tgccctgcac aaccatcccc tccgcgcccc aggctgtgat 1140

ttccagtgtc aatgagacct ccctcatgct ggagtggacc cctccccgcg actccggagg 1200

ccgagaggac ctcgtctaca acatcatctg caagagctgt ggctcgggcc ggggtgcctg 1260

cacccgctgc ggggacaatg tacagtacgc accacgccag ctaggcctga ccgagccacg 1320

catttacatc agtgacctgc tggcccacac ccagtacacc ttcgagatcc aggctgtgaa 1380

cggcgttact gaccagagcc ccttctcgcc tcagttcgcc tctgtgaaca tcaccaccaa 1440

ccaggcagct ccatcggcag tgtccatcat gcatcaggtg agccgcaccg tggacagcat 1500

taccctgtcg tggtcccagc cggaccagcc caatggcgtg atcctggact atgagctgca 1560

gtactatgag aaggagctca gtgagtacaa cgccacagcc ataaaaagcc ccaccaacac 1620

ggtcaccgtg cagggcctca aagccggcgc catctatgtc ttccaggtgc gggcacgcac 1680

cgtggcaggc tacgggcgct acagcggcaa gatgtacttc cagaccatga cagaagccga 1740

gtaccagaca agcatccagg agaagttgcc actcatcatc ggctcctcgg ccgctggcct 1800

ggtcttcctc attgctgtgg ttgtcatcgc catcgtgtgt aacagaagac gggggtttga 1860

gcgtgctgac tcggagtaca cggacaagct gcaacactac accagtggcc acatgacccc 1920

aggcatgaag atctacatcg atcctttcac ctacgaggac cccaacgagg cagtgcggga 1980

gtttgccaag gaaattgaca tctcctgtgt caaaattgag caggtgatcg gagcagggga 2040

gtttggcgag gtctgcagtg gccacctgaa gctgccaggc aagagagaga tctttgtggc 2100

catcaagacg ctcaagtcgg gctacacgga gaagcagcgc cgggacttcc tgagcgaagc 2160

ctccatcatg ggccagttcg accatcccaa cgtcatccac ctggagggtg tcgtgaccaa 2220

gagcacacct gtgatgatca tcaccgagtt catggagaat ggctccctgg actcctttct 2280

ccggcaaaac gatgggcagt tcacagtcat ccagctggtg ggcatgcttc ggggcatcgc 2340

agctggcatg aagtacctgg cagacatgaa ctatgttcac cgtgacctgg ctgcccgcaa 2400

catcctcgtc aacagcaacc tggtctgcaa ggtgtcggac tttgggctct cacgctttct 2460

agaggacgat acctcagacc ccacctacac cagtgccctg ggcggaaaga tccccatccg 2520

ctggacagcc ccggaagcca tccagtaccg gaagttcacc tcggccagtg atgtgtggag 2580

ctacggcatt gtcatgtggg aggtgatgtc ctatggggag cggccctact gggacatgac 2640

caaccaggat gtaatcaatg ccattgagca ggactatcgg ctgccaccgc ccatggactg 2700

cccgagcgcc ctgcaccaac tcatgctgga ctgttggcag aaggaccgca accaccggcc 2760

caagttcggc caaattgtca acacgctaga caagatgatc cgcaatccca acagcctcaa 2820

agccatggcg cccctctcct ctggcatcaa cctgccgctg ctggaccgca cgatccccga 2880

ctacaccagc tttaacacgg tggacgagtg gctggaggcc atcaagatgg ggcagtacaa 2940

ggagagcttc gccaatgccg gcttcacctc ctttgacgtc gtgtctcaga tgatgatgga 3000

ggacattctc cgggttgggg tcactttggc tggccaccag aaaaaaatcc tgaacagtat 3060

ccaggtgatg cgggcgcaga tgaaccagat tcagtctgtg gaggtttgac attcacctgc 3120

ctcggctcac ctcttcctcc aagccccgcc ccctctgccc cacgtgccgg ccctcctggt 3180

gctctatcca ctgcagggcc agccactcgc caggaggcca cgggccacgg gaagaaccaa 3240

gcggtgccag ccacgagacg tcaccaagaa aacatgcaac tcaaacgacg gaaaaaaaaa 3300

gggaatggga aaaaagaaaa cagatcctgg gagggggcgg gaaatacaag gaatattttt 3360

taaagaggat tctcataagg aaagcaatga ctgttcttgc gggggataaa aaagggcttg 3420

ggagattcat gcgatgtgtc caatcggaga caaaagcagt ttctctccaa ctccctctgg 3480

gaaggtgacc tggccagagc caagaaacac tttcagaaaa acaaatgtga aggggagaga 3540

caggggccgc ccttggctcc tgtccctgct gctcctctag gcctcactca acaaccaagc 3600

gcctggagga cgggacagat ggacagacag ccaccctgag aacccctctg ggaaaatcta 3660

ttcctgccac cactgggcaa acagaagaat ttttctgtct ttggagagta ttttagaaac 3720

tccaatgaaa gacactgttt ctcctgttgg ctcacagggc tgaaaggggc ttttgtcctc 3780

ctgggtcagg gagaacgcgg ggaccccaga aaggtcagcc ttcctgagga tgggcaaccc 3840

ccaggtctgc agctccaggt acatatcacg cgcacagcct ggcagcctgg ccctcctggt 3900

gcccactccc gccagcccct gcctcgagga ctgatactgc agtgactgcc gtcagctccg 3960

actgccgctg agaagggttg atcctgcatc tgggtttgtt tacagcaatt cctggactcg 4020

ggggtatttt ggtcacaggg tggttttggt ttagggggtt tgtttgttgg gttgtttttt 4080

gtttttggt tttttttaat gacaatgaag tgacactttg acatttccta ccttttgagg 4140

acttgatcct tctccaggaa gaaggtgctt tctgcttact gacttaggca atacaccaag 4200

ggcgagattt tatatgcaca tttctggatt tttttatacg gttttcattg acactcttcc 4260

ctcctcccac ctgccaccag gcctcaccaa agcccactgc catggggcca tctgggccat 4320

tcagagactg gagtgagatt tgggtgtgga gggggaggcg ccaaggtgga ggagcttccc 4380

actccaggac tgttgatgaa agggacagat tgaggaggaa gtgggctctg aggctgcagg 4440

gctggaagtc cttgcccact tcccactctc ctgccccaat ctatctagta cttcccaggc 4500

aaataggccc ctttgaggct cctgagtgcc ctcagatggt caaaacccag ttttccctct 4560

gggagcctaa accaggctgc atcggaggcc aggacccgga tcattcactg tgataccctg 4620

ccctccagag ggtgcgctca gagacacggg caagcatgcc tcttcccttc cctggagaga 4680

aagtgtgtga tttctctccc acctccttcc ccccaccaga cctttgctgg gcctaaaggt 4740

cttggccatg gggacgccct cagtctaggg atctggccac agactccctc ctgtgaacca 4800

acacagacac ccaagcagag caatcagtta gtgaattgaa tggaaataaa cgctttagtt 4860

ataatatga 4869

<210> 88
<211> 987
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 88

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

Ala Ala Val Glu Glu Thr Leu Met Asp Ser Thr Thr Ala Thr Ala Glu
20 25 30

Leu Gly Trp Met Val His Pro Pro Ser Gly Trp Glu Glu Val Ser Gly
35 40 45

Tyr Asp Glu Asn Met Asn Thr Ile Arg Thr Tyr Gln Val Cys Asn Val
50 55 60

Phe Glu Ser Ser Gln Asn Asn Trp Leu Arg Thr Lys Phe Ile Arg Arg
65 70 75 80

Arg Gly Ala His Arg Ile His Val Glu Met Lys Phe Ser Val Arg Asp
85 90 95

Cys Ser Ser Ile Pro Ser Val Pro Gly Ser Cys Lys Glu Thr Phe Asn
100 105 110

Leu Tyr Tyr Tyr Glu Ala Asp Phe Asp Ser Ala Thr Lys Thr Phe Pro
115 120 125

Asn Trp Met Glu Asn Pro Trp Val Lys Val Asp Thr Ile Ala Ala Asp
130 135 140

Glu Ser Phe Ser Gln Val Asp Leu Gly Gly Arg Val Met Lys Ile Asn
145 150 155 160

Thr Glu Val Arg Ser Phe Gly Pro Val Ser Arg Ser Gly Phe Tyr Leu
165 170 175

Ala Phe Gln Asp Tyr Gly Gly Cys Met Ser Leu Ile Ala Val Arg Val
180 185 190

Phe Tyr Arg Lys Cys Pro Arg Ile Ile Gln Asn Gly Ala Ile Phe Gln
195 200 205

Glu Thr Leu Ser Gly Ala Glu Ser Thr Ser Leu Val Ala Ala Arg Gly
210 215 220

Ser Cys Ile Ala Asn Ala Glu Glu Val Asp Val Pro Ile Lys Leu Tyr
225 230 235 240

Cys Asn Gly Asp Gly Glu Trp Leu Val Pro Ile Gly Arg Cys Met Cys
245 250 255

Lys Ala Gly Phe Glu Ala Val Glu Asn Gly Thr Val Cys Arg Gly Cys
260 265 270

Pro Ser Gly Thr Phe Lys Ala Asn Gln Gly Asp Glu Ala Cys Thr His
275 280 285

Cys Pro Ile Asn Ser Arg Thr Thr Ser Glu Gly Ala Thr Asn Cys Val
290 295 300

Cys Arg Asn Gly Tyr Tyr Arg Ala Asp Leu Asp Pro Leu Asp Met Pro
305 310 315 320

Cys Thr Thr Ile Pro Ser Ala Pro Gln Ala Val Ile Ser Ser Val Asn
325 330 335

Glu Thr Ser Leu Met Leu Glu Trp Thr Pro Pro Arg Asp Ser Gly Gly
340 345 350

Arg Glu Asp Leu Val Tyr Asn Ile Ile Cys Lys Ser Cys Gly Ser Gly
355 360 365

Arg Gly Ala Cys Thr Arg Cys Gly Asp Asn Val Gln Tyr Ala Pro Arg
370 375 380

Gln Leu Gly Leu Thr Glu Pro Arg Ile Tyr Ile Ser Asp Leu Leu Ala
385 390 395 400

His Thr Gln Tyr Thr Phe Glu Ile Gln Ala Val Asn Gly Val Thr Asp
405 410 415

Gln Ser Pro Phe Ser Pro Gln Phe Ala Ser Val Asn Ile Thr Thr Asn
420 425 430

Gln Ala Ala Pro Ser Ala Val Ser Ile Met His Gln Val Ser Arg Thr
435 440 445

Val Asp Ser Ile Thr Leu Ser Trp Ser Gln Pro Asp Gln Pro Asn Gly
450 455 460

Val Ile Leu Asp Tyr Glu Leu Gln Tyr Tyr Glu Lys Glu Leu Ser Glu
465 470 475 480

Tyr Asn Ala Thr Ala Ile Lys Ser Pro Thr Asn Thr Val Thr Val Gln
485 490 495

Gly Leu Lys Ala Gly Ala Ile Tyr Val Phe Gln Val Arg Ala Arg Thr
500 505 510

Val Ala Gly Tyr Gly Arg Tyr Ser Gly Lys Met Tyr Phe Gln Thr Met
515 520 525

Thr Glu Ala Glu Tyr Gln Thr Ser Ile Gln Glu Lys Leu Pro Leu Ile
530 535 540

Ile Gly Ser Ser Ala Ala Gly Leu Val Phe Leu Ile Ala Val Val Val
545 550 555 560

Ile Ala Ile Val Cys Asn Arg Arg Arg Gly Phe Glu Arg Ala Asp Ser
565 570 575

Glu Tyr Thr Asp Lys Leu Gln His Tyr Thr Ser Gly His Met Thr Pro
580 585 590

Gly Met Lys Ile Tyr Ile Asp Pro Phe Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Glu
595 600 605

Ala Val Arg Glu Phe Ala Lys Glu Ile Asp Ile Ser Cys Val Lys Ile
610 615 620

Glu Gln Val Ile Gly Ala Gly Glu Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly His
625 630 635 640

Leu Lys Leu Pro Gly Lys Arg Glu Ile Phe Val Ala Ile Lys Thr Leu
645 650 655

Lys Ser Gly Tyr Thr Glu Lys Gln Arg Arg Asp Phe Leu Ser Glu Ala
660 665 670

Ser Ile Met Gly Gln Phe Asp His Pro Asn Val Ile His Leu Glu Gly
675 680 685

Val Val Thr Lys Ser Thr Pro Val Met Ile Ile Thr Glu Phe Met Glu
690 695 700

Asn Gly Ser Leu Asp Ser Phe Leu Arg Gln Asn Asp Gly Gln Phe Thr
705 710 715 720

Val Ile Gln Leu Val Gly Met Leu Arg Gly Ile Ala Ala Gly Met Lys
725 730 735

Tyr Leu Ala Asp Met Asn Tyr Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn
740 745 750

Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu
755 760 765

Ser Arg Phe Leu Glu Asp Asp Thr Ser Asp Pro Thr Tyr Thr Ser Ala
770 775 780

Leu Gly Gly Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ile Gln
785 790 795 800

Tyr Arg Lys Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Val
805 810 815

Met Trp Glu Val Met Ser Tyr Gly Glu Arg Pro Tyr Trp Asp Met Thr
820 825 830

Asn Gln Asp Val Ile Asn Ala Ile Glu Gln Asp Tyr Arg Leu Pro Pro
835 840 845

Pro Met Asp Cys Pro Ser Ala Leu His Gln Leu Met Leu Asp Cys Trp
850 855 860

Gln Lys Asp Arg Asn His Arg Pro Lys Phe Gly Gln Ile Val Asn Thr
865 870 875 880

Leu Asp Lys Met Ile Arg Asn Pro Asn Ser Leu Lys Ala Met Ala Pro
885 890 895

Leu Ser Ser Gly Ile Asn Leu Pro Leu Leu Asp Arg Thr Ile Pro Asp
900 905 910

Tyr Thr Ser Phe Asn Thr Val Asp Glu Trp Leu Glu Ala Ile Lys Met
915 920 925

Gly Gln Tyr Lys Glu Ser Phe Ala Asn Ala Gly Phe Thr Ser Phe Asp
930 935 940

Val Val Ser Gln Met Met Met Glu Asp Ile Leu Arg Val Gly Val Thr
945 950 955 960

Leu Ala Gly His Gln Lys Lys Ile Leu Asn Ser Ile Gln Val Met Arg
965 970 975

Ala Gln Met Asn Gln Ile Gln Ser Val Glu Val
980 985

<210> 89
<211> 1658
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 89
ggaaggcagc ggcagctcca ctcagccagt acccagatac gctgggaacc ttccccagcc 60

atggcttccc tggggcagat cctcttctgg agcataatta gcatcatcat tattctggct 120

ggagcaattg cactcatcat tggctttggt atttcaggga gacactccat cacagtcact 180

actgtcgcct cagctgggaa cattggggag gatggaatcc tgagctgcac ttttgaacct 240

gacatcaaac tttctgatat cgtgatacaa tggctgaagg aaggtgtttt aggcttggtc 300

catgagttca aagaaggcaa agatgagctg tcggagcagg atgaaatgtt cagaggccgg 360

acagcagtgt ttgctgatca agtgatagtt ggcaatgcct ctttgcggct gaaaaacgtg 420

caactcacag atgctggcac ctacaaatgt tatatcatca cttctaaagg caaggggaat 480

gctaaccttg agtataaaac tggagccttc agcatgccgg aagtgaatgt ggactataat 540

gccagctcag agaccttgcg gtgtgaggct ccccgatggt tcccccagcc cacagtggtc 600

tgggcatccc aagttgacca gggagccaac ttctcggaag tctccaatac cagctttgag 660

ctgaactctg agaatgtgac catgaaggtt gtgtctgtgc tctacaatgt tacgatcaac 720

aacacatact cctgtatgat tgaaaatgac attgccaaag caacagggga tatcaaagtg 780

acagaatcgg agatcaaaag gcggagtcac ctacagctgc taaactcaaa ggcttctctg 840

tgtgtctctt ctttctttgc catcagctgg gcacttctgc ctctcagccc ttacctgatg 900

ctaaaataat gtgccttggc cacaaaaaag catgcaaagt cattgttaca acagggatct 960

acagaactat ttcaccacca gatatgacct agttttatat ttctgggagg aaatgaattc 1020

atatctagaa gtctggagtg agcaaacaag agcaagaaac aaaaagaagc caaaagcaga 1080

aggctccaat atgaacaaga taaatctatc ttcaaagaca tattagaagt tgggaaaata 1140

attcatgtga actagacaag tgtgttaaga gtgataagta aaatgcacgt ggagacaagt 1200

gcatccccag atctcaggga cctccccctg cctgtcacct ggggagtgag aggacaggat 1260

agtgcatgtt ctttgtctct gaatttttag ttatatgtgc tgtaatgttg ctctgaggaa 1320

gcccctggaa agtctatccc aacatatcca catcttatat tccacaaatt aagctgtagt 1380

atgtacccta agacgctgct aattgactgc cacttcgcaa ctcaggggcg gctgcatttt 1440

agtaatgggt caaatgattc actttttatg atgcttccaa aggtgccttg gcttctcttc 1500

ccaactgaca aatgccaaag ttgagaaaaa tgatcataat tttagcataa acagagcagt 1560

cggggacacc gattttataa ataaactgag caccttcttt ttaaacaaaa aaaaaaaaaa 1620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa 1658

<210> 90
<211> 946
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 90
tgacagccca ccagtgacca tgaaggctgt gctgcttgcc ctgttgatgg caggcttggc 60

cctgcagcca ggcactgccc tgctgtgcta ctcctgcaaa gcccaggtga gcaacgagga 120

ctgcctgcag gtggagaact gcacccagct gggggagcag tgctggaccg cgcgcatccg 180

cgcagttggc ctcctgaccg tcatcagcaa aggctgcagc ttgaactgcg tggatgactc 240

acaggactac tacgtgggca agaagaacat cacgtgctgt gacaccgact tgtgcaacgc 300

cagcggggcc catgccctgc agccggctgc cgccatcctt gcgctgctcc ctgcactcgg 360

cctgctgctc tggggacccg gccagctata ggctctgggg ggccccgctg cagcccacac 420

tgggtgtggt gccccaggcc tctgtgccac tcctcacaga cctggcccag tgggagcctg 480

tcctggttcc tgaggcacat cctaacgcaa gtctgaccat gtatgtttgc acccctgtcc 540

cccaccctga ccctcccatg gccctctcca ggactcccac ccggcagatc agctctagtg 600

acacagatcc gcctgcagat ggcccctcca accctctctg ctgctgtttc catggcccag 660

cattctccac ccttaaccct gtgctcaggc acctcttccc ccaggaagcc ttccctgccc 720

accccatcta tgacttgagc caggtctggt ccgtggtgtc ccccgcaccc agcaggggac 780

aggcactcag gagggcccag taaaggctga gatgaagtgg actgagtaga actggaggac 840

aagagtcgac gtgagttcct gggagtctcc agagatgggg cctggaggcc tggaggaagg 900

ggccaggcct cacattcgtg gggctccctg aatggcagcc tgagca 946

<210> 91
<211> 123
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 91

Met Lys Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Met Ala Gly Leu Ala Leu Gln
1 5 10 15

Pro Gly Thr Ala Leu Leu Cys Tyr Ser Cys Lys Ala Gln Val Ser Asn
20 25 30

Glu Asp Cys Leu Gln Val Glu Asn Cys Thr Gln Leu Gly Glu Gln Cys
35 40 45

Trp Thr Ala Arg Ile Arg Ala Val Gly Leu Leu Thr Val Ile Ser Lys

50 55 60

Gly Cys Ser Leu Asn Cys Val Asp Asp Ser Gln Asp Tyr Tyr Val Gly
65 70 75 80

Lys Lys Asn Ile Thr Cys Cys Asp Thr Asp Leu Cys Asn Ala Ser Gly
85 90 95

Ala His Ala Leu Gln Pro Ala Ala Ala Ile Leu Ala Leu Leu Pro Ala
100 105 110

Leu Gly Leu Leu Leu Trp Gly Pro Gly Gln Leu
115 120

<210> 92
<211> 1852
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 92
ctgggctgag gcggaggcag gggagttgca gcgcgcgagg ctccgtgagt gtgtctcctg 60

cgcgctgaga ggcgggggga ggcggaggac caggaggagg aggaggagga ggaggagggg 120

gagaatgccc ggagccgccg ccgctgccgc cgccgccgcc gccgcgatgc tcccggctca 180

ggaggctgcc aagctgtacc acaccaacta tgtgcggaac tcgcgggcca tcggcgtgct 240

gtgggccatc ttcaccatct gctttgccat cgtcaacgtg gtgtgcttca tccagcccta 300

ctggataggc gacggcgtgg acaccccgca agccggctat ttcgggctct tccactactg 360

catcggcaac ggcttctccc gggagctgac ctgcaggggc agcttcacgg acttctccac 420

gctgccctcg ggcgccttca aagccgcctc cttctttatc ggcctctcca tgatgctcat 480

cattgcctgc atcatttgct ttaccctctt cttcttctgc aacacggcca ctgtgtacaa 540

gatatgtgcc tggatgcagc tcacctccgc tgcctgcctt gtgcttggct gtatgatttt 600

ccctgatggc tgggactcag atgaagtaaa acggatgtgt ggagaaaaga cagacaagta 660

cactcttggg gcttgctcag tccgctgggc atacatcctg gctattattg gaattttgga 720

tgccctgatc ctctcatttc tagcatttgt gcttggtaat cgacaagaca gcttgatggc 780

agaggaactg aaggcagaaa acaaagttct gctaagccaa tattctctag aatgagcaca 840

aaacaaatcg aataacagct aaacaaatcg aataacagct aaacgaatcg aataacagct 900

tttgtacatc aacatcaaga aggaatacgc ctgagagaga tcagagtata tagatgaata 960

tgaacaagaa tggaacattc acttgtcaac gcactttcta aatctagatc agcagagatg 1020

ggagtgattt tctggaaaga gatgtgatca tggattaaac accagctcat tggaaactca 1080

ttggatgaga tcagaaaacg ttcatgaaaa atcatattca ggaaataagg aagaggaata 1140

taaatgctct agagttaaca tgtaaaatat atacgtactg aggtttgtaa actgtccttt 1200

ttaaatcaaa ctgaaaacaa aaagctttaa cctttcaaca gaatttttaa aaaggcagtt 1260

agttctaaat tattcctatc tcaatagcca agaggctgat caagcgtcat ttattgagga 1320

agcatcttag aaaatgcctc tgaatgtttt cataggagcc gtgacctttg gttcttcatc 1380

tctaccattc atttacttca ctgtgtaatt agttacaacc actcagttat taagagacgt 1440

aacgcttcaa actttttacc aagtctgtgt tctgtttaat ctgtccatac aagttattac 1500

tgagaaagtg tttatgccat atactattac tccatcaagc tgtatattac aggaagtaca 1560

tctttacatc ataggttccc aagcaacata gatttcccta tctttcagga aacagcatca 1620

aggaactctg aaaaatatag aaaaagttca ttttcacctt ggaagctcac gtgtaatatt 1680

ataggctact atcaaataaa cactttttt ctaattctcc ctagtatatg cataggaatt 1740

taatatactt tataaataag tatctaaaat gtctcctact tttttcctat ttctttgcca 1800

tacatgttat cagaaatcca tgtcttctat ttcccttact gatgggcact ca 1852

<210> 93
<211> 236
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 93

Met Pro Gly Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Met Leu
1 5 10 15

Pro Ala Gln Glu Ala Ala Lys Leu Tyr His Thr Asn Tyr Val Arg Asn
20 25 30

Ser Arg Ala Ile Gly Val Leu Trp Ala Ile Phe Thr Ile Cys Phe Ala
35 40 45

Ile Val Asn Val Val Cys Phe Ile Gln Pro Tyr Trp Ile Gly Asp Gly
50 55 60

Val Asp Thr Pro Gln Ala Gly Tyr Phe Gly Leu Phe His Tyr Cys Ile
65 70 75 80

Gly Asn Gly Phe Ser Arg Glu Leu Thr Cys Arg Gly Ser Phe Thr Asp
85 90 95

Phe Ser Thr Leu Pro Ser Gly Ala Phe Lys Ala Ala Ser Phe Phe Ile
100 105 110

Gly Leu Ser Met Met Leu Ile Ile Ala Cys Ile Ile Cys Phe Thr Leu
115 120 125

Phe Phe Phe Cys Asn Thr Ala Thr Val Tyr Lys Ile Cys Ala Trp Met

130 135 140

Gln Leu Thr Ser Ala Ala Cys Leu Val Leu Gly Cys Met Ile Phe Pro
145 150 155 160

Asp Gly Trp Asp Ser Asp Glu Val Lys Arg Met Cys Gly Glu Lys Thr
165 170 175

Asp Lys Tyr Thr Leu Gly Ala Cys Ser Val Arg Trp Ala Tyr Ile Leu
180 185 190

Ala Ile Ile Gly Ile Leu Asp Ala Leu Ile Leu Ser Phe Leu Ala Phe
195 200 205

Val Leu Gly Asn Arg Gln Asp Ser Leu Met Ala Glu Glu Leu Lys Ala
210 215 220

Glu Asn Lys Val Leu Leu Ser Gln Tyr Ser Leu Glu
225 230 235

<210> 94
<211> 1052
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 94
tgccaagccc tgccatgtag tgcacgcagg acatcaacaa acacagataa caggaaatga 60

tccattccct gtggtcactt attctaaagg ccccaacctt caaagttcaa gtagtgatat 120

ggatgactcc acagaaaggg agcagtcacg ccttacttct tgccttaaga aaagagaaga 180

aatgaaactg aaggagtgtg tttccatcct cccacggaag gaaagcccct ctgtccgatc 240

ctccaaagac ggaaagctgc tggctgcaac cttgctgctg gcactgctgt cttgctgcct 300

cacggtggtg tctttctacc aggtggccgc cctgcaaggg gacctggcca gcctccgggc 360

agagctgcag ggccaccacg cggagaagct gccagcagga gcaggagccc ccaaggccgg 420

cctggaggaa gctccagctg tcaccgcggg actgaaaatc tttgaaccac cagctccagg 480

agaaggcaac tccagtcaga acagcagaaa taagcgtgcc gttcagggtc cagaagaaac 540

agtcactcaa gactgcttgc aactgattgc agacagtgaa acaccaacta tacaaaaagg 600

atcttacaca tttgttccat ggcttctcag ctttaaaagg ggaagtgccc tagaagaaaa 660

agagaataaa atattggtca aagaaactgg ttactttttt atatatggtc aggttttata 720

tactgataag acctacgcca tgggacatct aattcagagg aagaaggtcc atgtctttgg 780

ggatgaattg agtctggtga ctttgtttcg atgtattcaa aatatgcctg aaacactacc 840

caataattcc tgctattcag ctggcattgc aaaactggaa gaaggagatg aactccaact 900

tgcaatacca agagaaaatg cacaaatatc actggatgga gatgtcacat tttttggtgc 960

attgaaactg ctgtgaccta cttacaccat gtctgtagct attttcctcc ctttctctgt 1020

acctctaaga agaaagaatc taactgaaaa ta 1052

<210> 95
<211> 285
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 95

Met Asp Asp Ser Thr Glu Arg Glu Gln Ser Arg Leu Thr Ser Cys Leu
1 5 10 15

Lys Lys Arg Glu Glu Met Lys Leu Lys Glu Cys Val Ser Ile Leu Pro
20 25 30

Arg Lys Glu Ser Pro Ser Val Arg Ser Ser Lys Asp Gly Lys Leu Leu
35 40 45

Ala Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Leu Ser Cys Cys Leu Thr Val Val
50 55 60

Ser Phe Tyr Gln Val Ala Ala Leu Gln Gly Asp Leu Ala Ser Leu Arg
65 70 75 80

Ala Glu Leu Gln Gly His His Ala Glu Lys Leu Pro Ala Gly Ala Gly
85 90 95

Ala Pro Lys Ala Gly Leu Glu Glu Ala Pro Ala Val Thr Ala Gly Leu
100 105 110

Lys Ile Phe Glu Pro Pro Ala Pro Gly Glu Gly Asn Ser Ser Gln Asn
115 120 125

Ser Arg Asn Lys Arg Ala Val Gln Gly Pro Glu Glu Thr Val Thr Gln
130 135 140

Asp Cys Leu Gln Leu Ile Ala Asp Ser Glu Thr Pro Thr Ile Gln Lys
145 150 155 160

Gly Ser Tyr Thr Phe Val Pro Trp Leu Leu Ser Phe Lys Arg Gly Ser
165 170 175

Ala Leu Glu Glu Lys Glu Asn Lys Ile Leu Val Lys Glu Thr Gly Tyr
180 185 190

Phe Phe Ile Tyr Gly Gln Val Leu Tyr Thr Asp Lys Thr Tyr Ala Met
195 200 205

Gly His Leu Ile Gln Arg Lys Lys Val His Val Phe Gly Asp Glu Leu
210 215 220

Ser Leu Val Thr Leu Phe Arg Cys Ile Gln Asn Met Pro Glu Thr Leu
225 230 235 240

Pro Asn Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Ile Ala Lys Leu Glu Glu Gly
245 250 255

Asp Glu Leu Gln Leu Ala Ile Pro Arg Glu Asn Ala Gln Ile Ser Leu
260 265 270

Asp Gly Asp Val Thr Phe Phe Gly Ala Leu Lys Leu Leu
275 280 285

<210> 96
<211> 2544
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 96
agatgctgcc agggtccctg aagagggaag acacgcggaa acaggtaaaa atcattttgc 60

ttttattttg cattcaacaa gcaagttatt acggaacagc agttatgggc caggcatacc 120

tcccagagct gggaacacag tggggacctc cctggctctc tcttaccggt gttacaacag 180

gttgtagaca gacccctgtc ttgagcatcc tccttgccag gcctgctgag tcttctgaga 240

gtagggtagg ttattggatg cccaggaggg aagaaggagc cagggaggtc agccccaagg 300

ttctgcaagg ccctcaacag gcctggactg aggaggtctg gacagcatgg ccctgtcctg 360

agcctctgtg cataataact gctgtcccta acctccaccc caccctcagc cttccaattc 420

ccgggcctgg ggccctactc ctgtgctcca gagactcctg gagctccttg aggcagcaca 480

cagtcctgct ctggaggcgc ccatctccca ctcatgctgg gatgctccag cccgtcccag 540

agcaggttgt ggctggaggg tgctggcaga ggagggacaa tggcccggct cctggaggca 600

agtgttggct gcagggaacg gagtctagtc cttgccacag cccttgttac cccttaggta 660

accttaaggg gatttcaaag aactctggct ctgcaaccct gctaagtttt ttatggaaca 720

tgtaaaatag atcccatggc caaagaagta tggacaatgt attatactat actctaatcc 780

ccatgtctag agattaatgg tgtagataga gtttactgaa aggtttttaa agtcctgcaa 840

taaagaatct tacttaagcc aggtgcggtg gctcacgcct gtcatctcag cactttggga 900

ggccaaggcg ggaggatcac ttgaggtcag gagttcgaga ccagcctggc cagcatggcg 960

aaaccctgtc tctactagaa atacagaaaa attagctggg tgtggtggtg ggcacctgta 1020

atcccagcta ctcgggaggc tgaggcagga ggatcacttg aactggggag gtagaggtta 1080

cagcgagcca agatcgcgcc actgcactcc agcctgggtg acagagggaa actccatctc 1140

aaaaaaacaa caacacaaca acaacaacaa taacaacaaa aaaacaaagc aggactggag 1200

agaggtggaa tgaagtggca aggggttcct gaggggtgat ttgggacagg acatctaaag 1260

ccaggtgtac gctcacgtcc tcagtccccc aggctcctgc acgggctctg ttcttttgca 1320

gaaaggcctt ttccacctca tatccagctc cctccagaaa ttcaagagtc ccaggaagtc 1380

actctgacct gcttgctgaa tttctcctgc tatgggtatc cgatccaatt gcagtggctc 1440

ctagaggggg ttccaatgag gcaggctgct gtcacctcga cctccttgac catcaagtct 1500

gtcttcaccc ggagcgagct caagttctcc ccacagtgga gtcaccatgg gaagattgtg 1560

acctgccagc ttcaggatgc agatgggaag ttcctctcca atgacacggt gcagctgaac 1620

gtgaagcgtg agtctccccg gcatgcctgt gggaagggca aggtctgtgt caccttctcc 1680

ccagccccgc agggggcatg cacccagggc agggggaagc ctgcacagac ggcggcatcc 1740

tccagccctg gtcacgccgc cttgtcagcc ctggtgtttc gggaaaaaga tttgctctag 1800

cctaacagaa taaaatggtc caccctcaag ccatgacatg aattggggat tatctggtta 1860

ggtctttttg ttcccctctt ggtggggatt tttttcgcat cattatcttg tgcctcattc 1920

attcaataaa tacgtatcat gaacctacta ggtaccaggc cctattacgg ctgccaatgg 1980

ggggcatggg gcggtgggca gggtgcagca gtgagcaaaa ctcttgcccc acgcggagcc 2040

agcgctgcag tgaaagagac agacaacaaa tggattacca aagaaataca gagcatgagc 2100

caagacatta gaatctggaa caaagcaatg ttaacaaaga aatatacaac actattgtag 2160

gtagtgatat gtgtgttagg aaaaaaataa ggccgagaga ggggagtgat ggagagagac 2220

ctctctaaga aggtgagcac ttaggccggg tgcggtggct cacgcctgta atcctagcac 2280

tttggaaggc cgaggcgggg ggatcacaag gtcaggagat cgagaccatc ctggctaaca 2340

tggtgaaacc ccatctctag taaaaataca aaaaattagc caggcatgat ggcaggcgcc 2400

tgtagtccca gctacttggg aggccaaggc aggagaatga catgaaccca ggaggcggag 2460

cttgcagtga gctgagatcg caccactgca ctccaacctg ggtgacgagt gagactccat 2520

ctcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 2544

<210> 97
<211> 240
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 97

Met Leu Pro Gly Ser Leu Lys Arg Glu Asp Thr Arg Lys Gln Val Lys
1 5 10 15

Ile Ile Leu Leu Leu Phe Cys Ile Gln Gln Ala Ser Tyr Tyr Gly Thr
20 25 30

Ala Val Met Gly Gln Ala Tyr Leu Pro Glu Leu Gly Thr Gln Trp Gly
35 40 45

Pro Pro Trp Leu Ser Leu Thr Gly Val Thr Thr Gly Cys Arg Gln Thr
50 55 60

Pro Val Leu Ser Ile Leu Leu Ala Arg Pro Ala Glu Ser Ser Glu Ser
65 70 75 80

Arg Val Gly Tyr Trp Met Pro Arg Arg Glu Glu Gly Ala Arg Glu Val
85 90 95

Ser Pro Lys Val Leu Gln Gly Pro Gln Gln Ala Trp Thr Glu Glu Val
100 105 110

Trp Thr Ala Trp Pro Cys Pro Glu Pro Leu Cys Ile Ile Thr Ala Val
115 120 125

Pro Asn Leu His Pro Thr Leu Ser Leu Pro Ile Pro Gly Pro Gly Ala
130 135 140

Leu Leu Leu Cys Ser Arg Asp Ser Trp Ser Ser Leu Arg Gln His Thr
145 150 155 160

Val Leu Leu Trp Arg Arg Pro Ser Pro Thr His Ala Gly Met Leu Gln
165 170 175

Pro Val Pro Glu Gln Val Val Ala Gly Gly Cys Trp Gln Arg Arg Asp
180 185 190

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

Ser Pro Cys His Ser Pro Cys Tyr Pro Leu Gly Asn Leu Lys Gly Ile
210 215 220

Ser Lys Asn Ser Gly Ser Ala Thr Leu Leu Ser Phe Leu Trp Asn Met
225 230 235 240

<210> 98
<211> 2116
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 98
acgcggaaac aggcttgcac ccagacacga caccatgcat ctcctcggcc cctggctcct 60

gctcctggtt ctagaatact tggctttctc tgactcaagt aaatgggttt ttgagcaccc 120

tgaaaccctc tacgcctggg agggggcctg cgtctggatc ccctgcacct acagagccct 180

agatggtgac ctggaaagct tcatcctgtt ccacaatcct gagtataaca agaacacctc 240

gaagtttgat gggacaagac tctatgaaag cacaaaggat gggaaggttc cttctgagca 300

gaaaagggtg caattcctgg gagacaagaa taagaactgc acactgagta tccacccggt 360

gcacctcaat gacagtggtc agctggggct gaggatggag tccaagactg agaaatggat 420

ggaacgaata cacctcaatg tctctgaaag gccttttcca cctcatatcc agctccctcc 480

agaaattcaa gagtcccagg aagtcactct gacctgcttg ctgaatttct cctgctatgg 540

gtatccgatc caattgcagt ggctcctaga gggggttcca atgaggcagg ctgctgtcac 600

ctcgacctcc ttgaccatca agtctgtctt cacccggagc gagctcaagt tctccccaca 660

gtggagtcac catgggaaga ttgtgacctg ccagcttcag gatgcagatg ggaagttcct 720

ctccaatgac acggtgcagc tgaacgtgaa gcatcctccc aagaaggtga ccacagtgat 780

tcaaaacccc atgccgattc gagaaggaga cacagtgacc ctttcctgta actacaattc 840

cagtaacccc agtgttaccc ggtatgaatg gaaaccccat ggcgcctggg aggagccatc 900

gcttggggtg ctgaagatcc aaaacgttgg ctgggacaac acaaccatcg cctgcgcagc 960

ttgtaatagt tggtgctcgt gggcctcccc tgtcgccctg aatgtccagt atgccccccg 1020

agacgtgagg gtccggaaaa tcaagcccct ttccgagatt cactctggaa actcggtcag 1080

cctccaatgt gacttctcaa gcagccaccc caaagaagtc cagttcttct gggagaaaaa 1140

tggcaggctt ctggggaaag aaagccagct gaattttgac tccatctccc cagaagatgc 1200

tgggagttac agctgctggg tgaacaactc cataggacag acagcgtcca aggcctggac 1260

acttgaagtg ctgtatgcac ccaggaggct gcgtgtgtcc atgagcccgg gggaccaagt 1320

gatggagggg aagagtgcaa ccctgacctg tgagagcgac gccaaccctc ccgtctccca 1380

ctacacctgg tttgactgga ataaccaaag cctcccctac cacagccaga agctgagatt 1440

ggagccggtg aaggtccagc actcgggtgc ctactggtgc caggggacca acagtgtggg 1500

caagggccgt tcgcctctca gcaccctcac cgtctactat agcccggaga ccatcggcag 1560

gcgagtggct gtgggactcg ggtcctgcct cgccatcctc atcctggcaa tctgtgggct 1620

caagctccag cgacgttgga agaggacaca gagccagcag gggcttcagg agaattccag 1680

cggccagagc ttctttgtga ggaataaaaa ggttagaagg gcccccctct ctgaaggccc 1740

ccactccctg ggatgctaca atccaatgat ggaagatggc attagctaca ccaccctgcg 1800

ctttcccgag atgaacatac cacgaactgg agatgcagag tcctcagaga tgcagagacc 1860

tcccccggac tgcgatgaca cggtcactta ttcagcattg cacaagcgcc aagtgggcac 1920

tatgagaacg tcattccaga ttttccagaa gatgagggga ttcattactc agagctgatc 1980

cagtttgggg tcggggagcg gcctcaggca caagaaaatg tggactatgt gatcctcaaa 2040

cattgacact ggatgggctg cagcagaggc actgggggca gcgggggcca gggaagtccc 2100

cgagttttcc ccagac 2116

<210> 99
<211> 647
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 99

Met His Leu Leu Gly Pro Trp Leu Leu Leu Leu Val Leu Glu Tyr Leu
1 5 10 15

Ala Phe Ser Asp Ser Ser Lys Trp Val Phe Glu His Pro Glu Thr Leu
20 25 30

Tyr Ala Trp Glu Gly Ala Cys Val Trp Ile Pro Cys Thr Tyr Arg Ala
35 40 45

Leu Asp Gly Asp Leu Glu Ser Phe Ile Leu Phe His Asn Pro Glu Tyr
50 55 60

Asn Lys Asn Thr Ser Lys Phe Asp Gly Thr Arg Leu Tyr Glu Ser Thr
65 70 75 80

Lys Asp Gly Lys Val Pro Ser Glu Gln Lys Arg Val Gln Phe Leu Gly
85 90 95

Asp Lys Asn Lys Asn Cys Thr Leu Ser Ile His Pro Val His Leu Asn
100 105 110

Asp Ser Gly Gln Leu Gly Leu Arg Met Glu Ser Lys Thr Glu Lys Trp
115 120 125

Met Glu Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His
130 135 140

Ile Gln Leu Pro Pro Glu Ile Gln Glu Ser Gln Glu Val Thr Leu Thr
145 150 155 160

Cys Leu Leu Asn Phe Ser Cys Tyr Gly Tyr Pro Ile Gln Leu Gln Trp
165 170 175

Leu Leu Glu Gly Val Pro Met Arg Gln Ala Ala Val Thr Ser Thr Ser
180 185 190

Leu Thr Ile Lys Ser Val Phe Thr Arg Ser Glu Leu Lys Phe Ser Pro
195 200 205

Gln Trp Ser His His Gly Lys Ile Val Thr Cys Gln Leu Gln Asp Ala

210 215 220

Asp Gly Lys Phe Leu Ser Asn Asp Thr Val Gln Leu Asn Val Lys His
225 230 235 240

Pro Pro Lys Lys Val Thr Thr Val Ile Gln Asn Pro Met Pro Ile Arg
245 250 255

Glu Gly Asp Thr Val Thr Leu Ser Cys Asn Tyr Asn Ser Ser Asn Pro
260 265 270

Ser Val Thr Arg Tyr Glu Trp Lys Pro His Gly Ala Trp Glu Glu Pro
275 280 285

Ser Leu Gly Val Leu Lys Ile Gln Asn Val Gly Trp Asp Asn Thr Thr
290 295 300

Ile Ala Cys Ala Ala Cys Asn Ser Trp Cys Ser Trp Ala Ser Pro Val
305 310 315 320

Ala Leu Asn Val Gln Tyr Ala Pro Arg Asp Val Arg Val Arg Lys Ile
325 330 335

Lys Pro Leu Ser Glu Ile His Ser Gly Asn Ser Val Ser Leu Gln Cys
340 345 350

Asp Phe Ser Ser Ser His Pro Lys Glu Val Gln Phe Phe Trp Glu Lys
355 360 365

Asn Gly Arg Leu Leu Gly Lys Glu Ser Gln Leu Asn Phe Asp Ser Ile
370 375 380

Ser Pro Glu Asp Ala Gly Ser Tyr Ser Cys Trp Val Asn Asn Ser Ile
385 390 395 400

Gly Gln Thr Ala Ser Lys Ala Trp Thr Leu Glu Val Leu Tyr Ala Pro
405 410 415

Arg Arg Leu Arg Val Ser Met Ser Pro Gly Asp Gln Val Met Glu Gly
420 425 430

Lys Ser Ala Thr Leu Thr Cys Glu Ser Asp Ala Asn Pro Pro Val Ser
435 440 445

His Tyr Thr Trp Phe Asp Trp Asn Asn Gln Ser Leu Pro Tyr His Ser
450 455 460

Gln Lys Leu Arg Leu Glu Pro Val Lys Val Gln His Ser Gly Ala Tyr

465 470 475 480

Trp Cys Gln Gly Thr Asn Ser Val Gly Lys Gly Arg Ser Pro Leu Ser
485 490 495

Thr Leu Thr Val Tyr Tyr Ser Pro Glu Thr Ile Gly Arg Arg Val Ala
500 505 510

Val Gly Leu Gly Ser Cys Leu Ala Ile Leu Ile Leu Ala Ile Cys Gly
515 520 525

Leu Lys Leu Gln Arg Arg Trp Lys Arg Thr Gln Ser Gln Gln Gly Leu
530 535 540

Gln Glu Asn Ser Ser Gly Gln Ser Phe Phe Val Arg Asn Lys Lys Val
545 550 555 560

Arg Arg Ala Pro Leu Ser Glu Gly Pro His Ser Leu Gly Cys Tyr Asn
565 570 575

Pro Met Met Glu Asp Gly Ile Ser Tyr Thr Thr Leu Arg Phe Pro Glu
580 585 590

Met Asn Ile Pro Arg Thr Gly Asp Ala Glu Ser Ser Glu Met Gln Arg
595 600 605

Pro Pro Pro Asp Cys Asp Asp Thr Val Thr Tyr Ser Ala Leu His Lys
610 615 620

Arg Gln Val Gly Thr Met Arg Thr Ser Phe Gln Ile Phe Gln Lys Met
625 630 635 640

Arg Gly Phe Ile Thr Gln Ser
645

<210> 100
<211> 1258
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 100
tccactcaca gcctgaagca tacccggcag gggctgtccc caggcccaac aagcaaaggg 60

cccagtagcg agggccactg gagcccatct ccgggggct gggcaggaag tagggtgggg 120

tttggggtag ggatctggta ccctgggact gctgcaactc aaactaacca acccactggg 180

agaagatgcc tgggggtcca ggagtcctcc aagctctgcc tgccaccatc ttcctcctct 240

tcctgctgtc tgctgtctac ctgggccctg ggtgccaggc cctgtggatg cacaaggtcc 300

cagcatcatt gatggtgagc ctgggggaag acgcccactt ccaatgcccg cacaatagca 360

gcaacaacgc caacgtcacc tggtggcgcg tcctccatgg caactacacg tggccccctg 420

agttcttggg cccgggcgag gaccccaatg gtacgctgat catccagaat gtgaacaaga 480

gccatggggg catatacgtg tgccgggtcc aggagggcaa cgagtcatac cagcagtcct 540

gcggcaccta cctccgcgtg cgccagccgc cccccaggcc cttcctggac atgggggagg 600

gcaccaagaa ccgaatcatc acagccgagg ggatcatcct cctgttctgc gcggtggtgc 660

ctgggacgct gctgctgttc aggaaacgat ggcagaacga gaagctcggg ttggatgccg 720

gggatgaata tgaagatgaa aacctttatg aaggcctgaa cctggacgac tgctccatgt 780

atgaggacat ctcccggggc ctccagggca cctaccagga tgtgggcagc ctcaacatag 840

gagatgtcca gctggagaag ccgtgacacc cctactcctg ccaggctgcc cccgcctgct 900

gtgcacccag ctccagtgtc tcagctcact tccctgggac attctccttt cagcccttct 960

gggggcttcc ttagtcatat tcccccagtg gggggtggga gggtaacctc actcttctcc 1020

aggccaggcc tccttggact cccctggggg tgtcccactc ttcttccctc taaactgccc 1080

cacctcctaa cctaatcccc ccgccccgct gcctttccca ggctcccctc accccagcgg 1140

gtaatgagcc cttaatcgct gcctctaggg gagctgattg tagcagcctc gttagtgtca 1200

ccccctcctc cctgatctgt cagggccact tagtgataat aaattcttcc caactgca 1258

<210> 101
<211> 226
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 101

Met Pro Gly Gly Pro Gly Val Leu Gln Ala Leu Pro Ala Thr Ile Phe
1 5 10 15

Leu Leu Phe Leu Leu Ser Ala Val Tyr Leu Gly Pro Gly Cys Gln Ala
20 25 30

Leu Trp Met His Lys Val Pro Ala Ser Leu Met Val Ser Leu Gly Glu
35 40 45

Asp Ala His Phe Gln Cys Pro His Asn Ser Ser Asn Asn Ala Asn Val
50 55 60

Thr Trp Trp Arg Val Leu His Gly Asn Tyr Thr Trp Pro Pro Glu Phe
65 70 75 80

Leu Gly Pro Gly Glu Asp Pro Asn Gly Thr Leu Ile Ile Gln Asn Val
85 90 95

Asn Lys Ser His Gly Gly Ile Tyr Val Cys Arg Val Gln Glu Gly Asn

100 105 110

Glu Ser Tyr Gln Gln Ser Cys Gly Thr Tyr Leu Arg Val Arg Gln Pro
115 120 125

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

Ile Thr Ala Glu Gly Ile Ile Leu Leu Phe Cys Ala Val Val Pro Gly
145 150 155 160

Thr Leu Leu Leu Phe Arg Lys Arg Trp Gln Asn Glu Lys Leu Gly Leu
165 170 175

Asp Ala Gly Asp Glu Tyr Glu Asp Glu Asn Leu Tyr Glu Gly Leu Asn
180 185 190

Leu Asp Asp Cys Ser Met Tyr Glu Asp Ile Ser Arg Gly Leu Gln Gly
195 200 205

Thr Tyr Gln Asp Val Gly Ser Leu Asn Ile Gly Asp Val Gln Leu Glu
210 215 220

Lys Pro
225

<210> 102
<211> 2919
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 102
aaaaaaaaaa agtgatgagt tgtgaggcag gtcgcggccc tactgcctca ggagacgatg 60

cgcagctcat ttgcttaaat ttgcagctga cggctgccac ctctctagag gcacctggcg 120

gggagcctct caacataaga cagtgaccag tctggtgact cacagccggc acagccatga 180

actacccgct aacgctggaa atggacctcg agaacctgga ggacctgttc tgggaactgg 240

acagattgga caactataac gacacctccc tggtggaaaa tcatctctgc cctgccacag 300

aggggcccct catggcctcc ttcaaggccg tgttcgtgcc cgtggcctac agcctcatct 360

tcctcctggg cgtgatcggc aacgtcctgg tgctggtgat cctggagcgg caccggcaga 420

cacgcagttc cacggagacc ttcctgttcc acctggccgt ggccgacctc ctgctggtct 480

tcatcttgcc ctttgccgtg gccgagggct ctgtgggctg ggtcctgggg accttcctct 540

gcaaaactgt gattgccctg cacaaagtca acttctactg cagcagcctg ctcctggcct 600

gcatcgccgt ggaccgctac ctggccattg tccacgccgt ccatgcctac cgccaccgcc 660

gcctcctctc catccacatc acctgtggga ccatctggct ggtgggcttc ctccttgcct 720

tgccagagat tctcttcgcc aaagtcagcc aaggccatca caacaactcc ctgccacgtt 780

gcaccttctc ccaagagaac caagcagaaa cgcatgcctg gttcacctcc cgattcctct 840

accatgtggc gggattcctg ctgcccatgc tggtgatggg ctggtgctac gtgggggtag 900

tgcacaggtt gcgccaggcc cagcggcgcc ctcagcggca gaaggcagtc agggtggcca 960

tcctggtgac aagcatcttc ttcctctgct ggtcacccta ccacatcgtc atcttcctgg 1020

acaccctggc gaggctgaag gccgtggaca atacctgcaa gctgaatggc tctctccccg 1080

tggccatcac catgtgtgag ttcctgggcc tggcccactg ctgcctcaac cccatgctct 1140

acactttcgc cggcgtgaag ttccgcagtg acctgtcgcg gctcctgacg aagctgggct 1200

gtaccggccc tgcctccctg tgccagctct tccctagctg gcgcaggagc agtctctctg 1260

agtcagagaa tgccacctct ctcaccacgt tctaggtccc agtgtcccct tttattgctg 1320

cttttccttg gggcaggcag tgatgctgga tgctccttcc aacaggagct gggatcctaa 1380

gggctcaccg tggctaagag tgtcctagga gtatcctcat ttggggtagc tagaggaacc 1440

aacccccatt tctagaacat ccctgccagc tcttctgccg gccctggggc taggctggag 1500

cccagggagc ggaaagcagc tcaaaggcac agtgaaggct gtccttaccc atctgcaccc 1560

ccctgggctg agagaacctc acgcacctcc catcctaatc atccaatgct caagaaacaa 1620

cttctacttc tgcccttgcc aacggagagc gcctgcccct cccagaacac actccatcag 1680

cttaggggct gctgacctcc acagcttccc ctctctcctc ctgcccacct gtcaaacaaa 1740

gccagaagct gagcaccagg ggatgagtgg aggttaaggc tgaggaaagg ccagctggca 1800

gcagagtgtg gccttcggac aactcagtcc ctaaaaacac agacattctg ccaggccccc 1860

aagcctgcag tcatcttgac caagcaggaa gctcagactg gttgagttca ggtagctgcc 1920

cctggctctg accgaaacag cgctgggtcc accccatgtc accggatcct gggtggtctg 1980

caggcagggc tgactctagg tgcccttgga ggccagccag tgacctgagg aagcgtgaag 2040

gccgagaagc aagaaagaaa cccgacagag ggaagaaaag agctttcttc ccgaacccca 2100

aggagggaga tggatcaatc aaacccggcg gtcccctccg ccaggcgaga tggggtgggg 2160

tggagaactc ctagggtggc tgggtccagg ggatgggagg ttgtgggcat tgatggggaa 2220

ggaggctggc ttgtcccctc ctcactccct tcccataagc tatagacccg aggaaactca 2280

gagtcggaac ggagaaaggt ggactggaag gggcccgtgg gagtcatctc aaccatcccc 2340

tccgtggcat caccttaggc agggaagtgt aagaaacaca ctgaggcagg gaagtcccca 2400

ggccccagga agccgtgccc tgcccccgtg aggatgtcac tcagatggaa ccgcaggaag 2460

ctgctccgtg cttgtttgct cacctggggt gtgggaggcc cgtccggcag ttctgggtgc 2520

tccctaccac ctccccagcc tttgatcagg tggggagtca gggacccctg cccttgtccc 2580

actcaagcca agcagccaag ctccttggga ggccccactg gggaaataac agctgtggct 2640

cacgtgagag tgtcttcacg gcaggacaac gaggaagccc taagacgtcc ctttttctc 2700

tgagtatctc ctcgcaagct gggtaatcga tgggggagtc tgaagcagat gcaaagaggc 2760

aagaggctgg attttgaatt ttctttttaa taaaaaggca cctataaaac aggtcaatac 2820

agtacaggca gcacagagac ccccggaaca agcctaaaaa ttgtttcaaa ataaaaacca 2880

agaagatgtc ttcacatatt gtaaaaaaaa aaaaaaaaa 2919

<210> 103
<211> 372
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 103

Met Asn Tyr Pro Leu Thr Leu Glu Met Asp Leu Glu Asn Leu Glu Asp
1 5 10 15

Leu Phe Trp Glu Leu Asp Arg Leu Asp Asn Tyr Asn Asp Thr Ser Leu
20 25 30

Val Glu Asn His Leu Cys Pro Ala Thr Glu Gly Pro Leu Met Ala Ser
35 40 45

Phe Lys Ala Val Phe Val Pro Val Ala Tyr Ser Leu Ile Phe Leu Leu
50 55 60

Gly Val Ile Gly Asn Val Leu Val Leu Val Ile Leu Glu Arg His Arg
65 70 75 80

Gln Thr Arg Ser Ser Thr Glu Thr Phe Leu Phe His Leu Ala Val Ala
85 90 95

Asp Leu Leu Leu Val Phe Ile Leu Pro Phe Ala Val Ala Glu Gly Ser
100 105 110

Val Gly Trp Val Leu Gly Thr Phe Leu Cys Lys Thr Val Ile Ala Leu
115 120 125

His Lys Val Asn Phe Tyr Cys Ser Ser Leu Leu Leu Ala Cys Ile Ala
130 135 140

Val Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Val His Ala Tyr Arg His
145 150 155 160

Arg Arg Leu Leu Ser Ile His Ile Thr Cys Gly Thr Ile Trp Leu Val
165 170 175

Gly Phe Leu Leu Ala Leu Pro Glu Ile Leu Phe Ala Lys Val Ser Gln

180 185 190

Gly His His Asn Asn Ser Leu Pro Arg Cys Thr Phe Ser Gln Glu Asn
195 200 205

Gln Ala Glu Thr His Ala Trp Phe Thr Ser Arg Phe Leu Tyr His Val
210 215 220

Ala Gly Phe Leu Leu Pro Met Leu Val Met Gly Trp Cys Tyr Val Gly
225 230 235 240

Val Val His Arg Leu Arg Gln Ala Gln Arg Arg Pro Gln Arg Gln Lys
245 250 255

Ala Val Arg Val Ala Ile Leu Val Thr Ser Ile Phe Phe Leu Cys Trp
260 265 270

Ser Pro Tyr His Ile Val Ile Phe Leu Asp Thr Leu Ala Arg Leu Lys
275 280 285

Ala Val Asp Asn Thr Cys Lys Leu Asn Gly Ser Leu Pro Val Ala Ile
290 295 300

Thr Met Cys Glu Phe Leu Gly Leu Ala His Cys Cys Leu Asn Pro Met
305 310 315 320

Leu Tyr Thr Phe Ala Gly Val Lys Phe Arg Ser Asp Leu Ser Arg Leu
325 330 335

Leu Thr Lys Leu Gly Cys Thr Gly Pro Ala Ser Leu Cys Gln Leu Phe
340 345 350

Pro Ser Trp Arg Arg Ser Ser Leu Ser Glu Ser Glu Asn Ala Thr Ser
355 360 365

Leu Thr Thr Phe
370

<210> 104
<211> 1388
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 104
gatttatact cttaatgggt actttctgac tgaattttat gagctcattc tgaagaggct 60

gacgatttta ctatctcatt tttttccttt ctccagaatg ggttctgggt gggtcccctg 120

ggtggtggct ctgctagtga atctgacccg actggattcc tccatgactc aaggcacaga 180

ctctccagaa gattttgtga ttcaggcaaa ggctgactgt tacttcacca acgggacaga 240

aaaggtgcag tttgtggtca gattcatctt taacttggag gagtatgtac gtttcgacag 300

tgatgtgggg atgtttgtgg cattgaccaa gctggggcag ccagatgctg agcagtggaa 360

cagccggctg gatctcttgg agaggagcag acaggccgtg gatggggtct gtagacacaa 420

ctacaggctg ggcgcaccct tcactgtggg gagaaaagtg caaccagagg tgacagtgta 480

cccagagagg accccactcc tgcaccagca taatctgctg cactgctctg tgacaggctt 540

ctatccaggg gatatcaaga tcaagtggtt cctgaatggg caggaggaga gagctggggt 600

catgtccact ggccctatca ggaatggaga ctggaccttt cagactgtgg tgatgctaga 660

aatgactcct gaacttggac atgtctacac ctgccttgtc gatcactcca gcctgctgag 720

ccctgtttct gtggagtgga gagctcagtc tgaatattct tggagaaaga tgctgagtgg 780

cattgcagcc ttcctacttg ggctaatctt ccttctggtg ggaatcgtca tccagctaag 840

ggctcagaaa ggatatgtga ggacgcagat gtctggtaat gaggtctcaa gagctgttct 900

gctccctcag tcatgctaag gtcctcactg aagcttctct ctctggagcc tgaagtagtg 960

atgagtagtc tgggccctgg gtgaggtaaa ggacattcat gaggtcaatg ttctgggaat 1020

aactctcttc cctgatcctt ggaggagccc gaactgattc tggagctctg tgttctgaga 1080

tcatgcatct cccacccatc tgcccttctc ccttctacgt gtacatcatt aatccccatt 1140

gccaagggca ttgtccagaa actcccctga gaccttactc cttccagccc caaatcattt 1200

acttttctgt ggtccagccc tactcctata agtcatgatc tccaaagctt tctgtcttcc 1260

aactgcagtc tccacagtct tcagaagaca aatgctcagg tagtcactgt ttccttttca 1320

ctgtttttaa aaacctttta ttgtcaaata aaatggagat acaaaaaatg taaaaaaaaa 1380

aaaaaaaa 1388

<210> 105
<211> 273
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 105

Met Gly Ser Gly Trp Val Pro Trp Val Val Ala Leu Leu Val Asn Leu
1 5 10 15

Thr Arg Leu Asp Ser Ser Met Thr Gln Gly Thr Asp Ser Pro Glu Asp
20 25 30

Phe Val Ile Gln Ala Lys Ala Asp Cys Tyr Phe Thr Asn Gly Thr Glu
35 40 45

Lys Val Gln Phe Val Val Arg Phe Ile Phe Asn Leu Glu Glu Tyr Val
50 55 60

Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Met Phe Val Ala Leu Thr Lys Leu Gly
65 70 75 80

Gln Pro Asp Ala Glu Gln Trp Asn Ser Arg Leu Asp Leu Leu Glu Arg
85 90 95

Ser Arg Gln Ala Val Asp Gly Val Cys Arg His Asn Tyr Arg Leu Gly
100 105 110

Ala Pro Phe Thr Val Gly Arg Lys Val Gln Pro Glu Val Thr Val Tyr
115 120 125

Pro Glu Arg Thr Pro Leu Leu His Gln His Asn Leu Leu His Cys Ser
130 135 140

Val Thr Gly Phe Tyr Pro Gly Asp Ile Lys Ile Lys Trp Phe Leu Asn
145 150 155 160

Gly Gln Glu Glu Arg Ala Gly Val Met Ser Thr Gly Pro Ile Arg Asn
165 170 175

Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Val Val Met Leu Glu Met Thr Pro Glu
180 185 190

Leu Gly His Val Tyr Thr Cys Leu Val Asp His Ser Ser Leu Leu Ser
195 200 205

Pro Val Ser Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser Glu Tyr Ser Trp Arg Lys
210 215 220

Met Leu Ser Gly Ile Ala Ala Phe Leu Leu Gly Leu Ile Phe Leu Leu
225 230 235 240

Val Gly Ile Val Ile Gln Leu Arg Ala Gln Lys Gly Tyr Val Arg Thr
245 250 255

Gln Met Ser Gly Asn Glu Val Ser Arg Ala Val Leu Leu Pro Gln Ser
260 265 270

Cys

<210> 106
<211> 2341
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 106
tccgcgatcg ctgctttcag ctgggcaaca gcacagggcg gtcctgcgca tccgggggc 60

tgcgctccca gaccggtggc tggggagtag gttgcagggg tgtcactgtg tcaggggagg 120

aggaggagga ggaggaagaa gaggtagcgg caaggtcgcg gtctgaggtt ccggtgctcg 180

ccgccgccca gctcccagcc gaggctttct caaccgcgtc aataaaaggc cgccccgacc 240

cgcccccgcg ccccgcagcc ctgccggaca ccccgggctg cagctgagcg ggcgcagacg 300

ggccgaggcg ggcgccgggc gcgcagggac cgagggaccg agtgctcccc atgagcgcac 360

gtgggccggg cggtccgcaa gcccggctga gagcgcgcca tggggcaggc gggctgcaag 420

gggctctgcc tgtcgctgtt cgactacaag accgagaagt atgtcatcgc caagaacaag 480

aaggtgggcc tgctgtaccg gctgctgcag gcctccatcc tggcgtacct ggtcgtatgg 540

gtgttcctga taaagaaggg ttaccaagac gtcgacacct ccctgcagag tgctgtcatc 600

accaaagtca agggcgtggc cttcaccaac acctcggatc ttgggcagcg gatctgggat 660

gtcgccgact acgtcattcc agcccaggga gagaacgtct tttttgtggt caccaacctg 720

attgtgaccc ccaaccagcg gcagaacgtc tgtgctgaga atgaaggcat tcctgatggc 780

gcgtgctcca aggacagcga ctgccacgct ggggaagcgg ttacagctgg aaacggagtg 840

aagaccggcc gctgcctgcg gagagagaac ttggccaggg gcacctgtga gatctttgcc 900

tggtgcccgt tggagacaag ctccaggccg gaggagccat tcctgaagga ggccgaagac 960

ttcaccattt tcataaagaa ccacatccgt ttccccaaat tcaacttctc caaaagcaat 1020

gtgatggacg tcaaggacag atctttcctg aaatcatgcc actttggccc caagaaccac 1080

tactgcccca tcttccgact gggctccgtg atccgctggg ccgggagcga cttccaggat 1140

atagccctgg agggtggcgt gataggaatt aatattgaat ggaactgtga tcttgataaa 1200

gctgcctctg agtgccaccc tcactattct tttagccgtc tggacaataa actttcaaag 1260

tctgtctcct ccgggtacaa cttcagattt gccagatatt accgagacgc agccggggtg 1320

gagttccgca ccctgatgaa agcctacggg atccgctttg acgtgatggt gaacggcaag 1380

ggtgctttct tctgcgacct ggtactcatc tacctcatca aaaagagaga gttttaccgt 1440

gacaagaagt acgaggaagt gaggggccta gaagacagtt cccaggaggc cgaggacgag 1500

gcatcggggc tggggctatc tgagcagctc acatctgggc cagggctgct ggggatgccg 1560

gagcagcagg agctgcagga gccacccgag gcgaagcgtg gaagcagcag tcagaagggg 1620

aacggatctg tgtgcccaca gctcctggag ccccacagga gcacgtgaat tgcctctgct 1680

tacgttcagg ccctgtccta aacccagccg tctagcaccc agtgatccca tgcctttggg 1740

aatcccagga tgctgcccaa cgggaaattt gtacattggg tgctatcaat gccacatcac 1800

agggaccagc catcacagag caaagtgacc tccacgtctg atgctggggt catcaggacg 1860

gacccatcat ggctgtcttt ttgccccacc ccctgccgtc agttcttcct ttctccgtgg 1920

ctggcttccc gcactaggga acgggttgta aatggggaac atgacttcct tccggagtcc 1980

ttgagcacct cagctaagga ccgcagtgcc ctgtagagtt cctagattac ctcactggga 2040

atagcattgt gcgtgtccgg aaaagggctc catttggttc cagcccactc ccctctgcaa 2100

gtgccgcagc ttccctcaga gcatactctc cagtggatcc aagtactctc tctcctaaag 2160

acaccacctt cctgccagct gtttgccctt aggccagtac acagaattaa agtgggggag 2220

atggcagacg ctttctggga cctgcccaag atatgtattc tctgacactc ttatttggtc 2280

ataaaacaat aaatggtgtc aatttcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2340

a 2341

<210> 107
<211> 422
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 107

Met Gly Gln Ala Gly Cys Lys Gly Leu Cys Leu Ser Leu Phe Asp Tyr
1 5 10 15

Lys Thr Glu Lys Tyr Val Ile Ala Lys Asn Lys Lys Val Gly Leu Leu
20 25 30

Tyr Arg Leu Leu Gln Ala Ser Ile Leu Ala Tyr Leu Val Val Trp Val
35 40 45

Phe Leu Ile Lys Lys Gly Tyr Gln Asp Val Asp Thr Ser Leu Gln Ser
50 55 60

Ala Val Ile Thr Lys Val Lys Gly Val Ala Phe Thr Asn Thr Ser Asp
65 70 75 80

Leu Gly Gln Arg Ile Trp Asp Val Ala Asp Tyr Val Ile Pro Ala Gln
85 90 95

Gly Glu Asn Val Phe Phe Val Val Thr Asn Leu Ile Val Thr Pro Asn
100 105 110

Gln Arg Gln Asn Val Cys Ala Glu Asn Glu Gly Ile Pro Asp Gly Ala
115 120 125

Cys Ser Lys Asp Ser Asp Cys His Ala Gly Glu Ala Val Thr Ala Gly
130 135 140

Asn Gly Val Lys Thr Gly Arg Cys Leu Arg Arg Glu Asn Leu Ala Arg
145 150 155 160

Gly Thr Cys Glu Ile Phe Ala Trp Cys Pro Leu Glu Thr Ser Ser Arg

165 170 175

Pro Glu Glu Pro Phe Leu Lys Glu Ala Glu Asp Phe Thr Ile Phe Ile
180 185 190

Lys Asn His Ile Arg Phe Pro Lys Phe Asn Phe Ser Lys Ser Asn Val
195 200 205

Met Asp Val Lys Asp Arg Ser Phe Leu Lys Ser Cys His Phe Gly Pro
210 215 220

Lys Asn His Tyr Cys Pro Ile Phe Arg Leu Gly Ser Val Ile Arg Trp
225 230 235 240

Ala Gly Ser Asp Phe Gln Asp Ile Ala Leu Glu Gly Gly Val Ile Gly
245 250 255

Ile Asn Ile Glu Trp Asn Cys Asp Leu Asp Lys Ala Ala Ser Glu Cys
260 265 270

His Pro His Tyr Ser Phe Ser Arg Leu Asp Asn Lys Leu Ser Lys Ser
275 280 285

Val Ser Ser Gly Tyr Asn Phe Arg Phe Ala Arg Tyr Tyr Arg Asp Ala
290 295 300

Ala Gly Val Glu Phe Arg Thr Leu Met Lys Ala Tyr Gly Ile Arg Phe
305 310 315 320

Asp Val Met Val Asn Gly Lys Gly Ala Phe Phe Cys Asp Leu Val Leu
325 330 335

Ile Tyr Leu Ile Lys Lys Arg Glu Phe Tyr Arg Asp Lys Lys Tyr Glu
340 345 350

Glu Val Arg Gly Leu Glu Asp Ser Ser Gln Glu Ala Glu Asp Glu Ala
355 360 365

Ser Gly Leu Gly Leu Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Pro Gly Leu Leu
370 375 380

Gly Met Pro Glu Gln Gln Glu Leu Gln Glu Pro Pro Glu Ala Lys Arg
385 390 395 400

Gly Ser Ser Ser Gln Lys Gly Asn Gly Ser Val Cys Pro Gln Leu Leu
405 410 415

Glu Pro His Arg Ser Thr

420

<210> 108
<211> 1548
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 108
aattgctaag ccgtgcagtc acagagggaa cacagagcct agttgtaaac ggacagagac 60

gagaggggca agggaggaca gtggatgaca gggaagacga gtgggggcag agctgctcag 120

gaccatggct gaggccatca cctatgcaga tctgaggttt gtgaaggctc ccctgaagaa 180

gagcatctcc agccggttag gacaggaccc aggggctgat gatgatgggg aaatcaccta 240

cgagaatgtt caagtgcccg cagtcctagg ggtgccctca agcttggctt cttctgtact 300

aggggacaaa gcagcggtca agtcggagca gccaactgcg tcctggagag ccgtgacgtc 360

accagctgtc gggcggattc tcccctgccg cacaacctgc ctgcgatacc tcctgctcgg 420

cctgctcctc acctgcctgc tgttaggagt gaccgccatc tgcctgggag tgcgctatct 480

gcaggtgtct cagcagctcc agcagacgaa cagggttctg gaagtcacta acagcagcct 540

gaggcagcag ctccgcctca agataacgca gctgggacag agtgcagagg atctgcaggg 600

gtccaggaga gagctggcgc agagtcagga agcactacag gtggaacaga gggctcatca 660

ggcggccgaa gggcagctac aggcctgcca ggcagacaga cagaagacga aggagacctt 720

gcaaagtgag gagcaacaga ggagggcctt ggagcagaag ctgagcaaca tggagaacag 780

actgaagccc ttcttcacat gcggctcagc agacacctgc tgtccgtcgg gatggataat 840

gcatcagaaa agctgctttt acatctcact tacttcaaaa aattggcagg agagccaaaa 900

acaatgtgaa actctgtctt ccaagctggc cacattcagt gaaatttatc cacaatcaca 960

ctcttactac ttcttaaatt cactgttgcc aaatggtggt tcagggaatt catattggac 1020

tggcctcagc tctaacaagg attggaagtt gactgatgat acacaacgca ctaggactta 1080

tgctcaaagc tcaaaatgta acaaggtaca taaaacttgg tcatggtgga cactggagtc 1140

agagtcatgt agaagttctc ttccctacat ctgtgagatg acagctttca ggtttccaga 1200

ttaggacagt cctttgcact gagttgacac tcatgccaac aagaacctgt gcccctcctt 1260

cctaacctga ggcctggggt tcctcagacc atctccttca ttctgggcag tgcccagcca 1320

ccggctgacc cacacctgac acttccagcc agtctgctgc ctgctccctc ttcctgaaac 1380

tggactgttc ctgggaaaag ggtgaagcca cctctagaag ggactttggc ctccccccaa 1440

gaacttccca tggtagaatg gggtggggga ggagggcgca cgggctgagc ggataggggc 1500

ggcccggagc cagccaggca gttttattga aatcttttta aataattg 1548

<210> 109
<211> 359

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 109

Met Ala Glu Ala Ile Thr Tyr Ala Asp Leu Arg Phe Val Lys Ala Pro
1 5 10 15

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

Asp Asp Gly Glu Ile Thr Tyr Glu Asn Val Gln Val Pro Ala Val Leu
35 40 45

Gly Val Pro Ser Ser Leu Ala Ser Ser Val Leu Gly Asp Lys Ala Ala
50 55 60

Val Lys Ser Glu Gln Pro Thr Ala Ser Trp Arg Ala Val Thr Ser Pro
65 70 75 80

Ala Val Gly Arg Ile Leu Pro Cys Arg Thr Thr Cys Leu Arg Tyr Leu
85 90 95

Leu Leu Gly Leu Leu Leu Thr Cys Leu Leu Leu Gly Val Thr Ala Ile
100 105 110

Cys Leu Gly Val Arg Tyr Leu Gln Val Ser Gln Gln Leu Gln Gln Thr
115 120 125

Asn Arg Val Leu Glu Val Thr Asn Ser Ser Leu Arg Gln Gln Leu Arg
130 135 140

Leu Lys Ile Thr Gln Leu Gly Gln Ser Ala Glu Asp Leu Gln Gly Ser
145 150 155 160

Arg Arg Glu Leu Ala Gln Ser Gln Glu Ala Leu Gln Val Glu Gln Arg
165 170 175

Ala His Gln Ala Ala Glu Gly Gln Leu Gln Ala Cys Gln Ala Asp Arg
180 185 190

Gln Lys Thr Lys Glu Thr Leu Gln Ser Glu Glu Gln Gln Arg Arg Ala
195 200 205

Leu Glu Gln Lys Leu Ser Asn Met Glu Asn Arg Leu Lys Pro Phe Phe
210 215 220

Thr Cys Gly Ser Ala Asp Thr Cys Cys Pro Ser Gly Trp Ile Met His
225 230 235 240

Gln Lys Ser Cys Phe Tyr Ile Ser Leu Thr Ser Lys Asn Trp Gln Glu
245 250 255

Ser Gln Lys Gln Cys Glu Thr Leu Ser Ser Lys Leu Ala Thr Phe Ser
260 265 270

Glu Ile Tyr Pro Gln Ser His Ser Tyr Tyr Phe Leu Asn Ser Leu Leu
275 280 285

Pro Asn Gly Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Trp Thr Gly Leu Ser Ser Asn
290 295 300

Lys Asp Trp Lys Leu Thr Asp Asp Thr Gln Arg Thr Arg Thr Tyr Ala
305 310 315 320

Gln Ser Ser Lys Cys Asn Lys Val His Lys Thr Trp Ser Trp Trp Thr
325 330 335

Leu Glu Ser Glu Ser Cys Arg Ser Ser Leu Pro Tyr Ile Cys Glu Met
340 345 350

Thr Ala Phe Arg Phe Pro Asp
355

<210> 110
<211> 2725
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 110
agaatgctga gcagtcaaca gcatttcttg ttccaagatc acccttctga gtacctctct 60

ggctgccaaa ttgccagggc cttcacagtt tgattccatt tctcagctcc aagcattagg 120

taaacccacc aagcaatcct agcctgtgat ggcgtttgac gtcagctgct tcttttgggt 180

ggtgctgttt tctgccggct gtaaagtcat cacctcctgg gatcagatgt gcattgagaa 240

agaagccaac aaaacatata actgtgaaaa tttaggtctc agtgaaatcc ctgacactct 300

accaaacaca acagaatttt tggaattcag ctttaatttt ttgcctacaa ttcacaatag 360

aaccttcagc agactcatga atcttacctt tttggattta actaggtgcc agattaactg 420

gatacatgaa gacacttttc aaagccatca tcaattaagc acacttgtgt taactggaaa 480

tcccctgata ttcatggcag aaacatcgct taatgggccc aagtcactga agcatctttt 540

cttaatccaa acgggaatat ccaatctcga gtttattcca gtgcacaatc tggaaaactt 600

ggaaagcttg tatcttggaa gcaaccatat ttcctccatt aagttcccca aagacttccc 660

agcacggaat ctgaaagtac tggattttca gaataatgct atacactaca tctctagaga 720

agacatgagg tctctggagc aggccatcaa cctaagcctg aacttcaatg gcaataatgt 780

taaaggtatt gagcttgggg cttttgattc aacgatcttc caaagtttga actttggagg 840

aactccaaat ttgtctgtta tattcaatgg tctgcagaac tctactactc agtctctctg 900

gctgggaaca tttgaggaca ttgatgacga agatattagt tcagccatgc tcaagggact 960

ctgtgaaatg tctgttgaga gcctcaacct gcaggaacac cgcttctctg acatctcatc 1020

caccacattt cagtgcttca cccaactcca agaattggat ctgacagcaa ctcacttgaa 1080

agggttaccc tctgggatga agggtctgaa cttgctcaag aaattagttc tcagtgtaaa 1140

tcatttcgat caattgtgtc aaatcagtgc tgccaatttc ccctccctta cacacctcta 1200

catcagaggc aacgtgaaga aacttcacct tggtgttggc tgcttggaga aactaggaaa 1260

ccttcagaca cttgatttaa gccataatga catagaggct tctgactgct gcagtctgca 1320

actcaaaaac ctgtcccact tgcaaacctt aaacctgagc cacaatgagc ctcttggtct 1380

ccagagtcag gcattcaaag aatgtcctca gctagaactc ctcgatttgg catttacccg 1440

cttacacatt aatgctccac aaagtccctt ccaaaacctc catttccttc aggttctgaa 1500

tctcacttac tgcttccttg ataccagcaa tcagcatctt ctagcaggcc taccagttct 1560

ccggcatctc aacttaaaag ggaatcactt tcaagatggg actatcacga agaccaacct 1620

acttcagacc gtgggcagct tggaggttct gattttgtcc tcttgtggtc tcctctctat 1680

agaccagcaa gcattccaca gcttgggaaa aatgagccat gtagacttaa gccacaacag 1740

cctgacatgc gacagcattg attctcttag ccatcttaag ggaatctacc tcaatctggc 1800

tgccaacagc attaacatca tctcaccccg tctcctccct atcttgtccc agcagagcac 1860

cattaattta agtcataacc ccctggactg cacttgctcg aatattcatt tcttaacatg 1920

gtacaaagaa aacctgcaca aacttgaagg ctcggaggag accacgtgtg caaacccgcc 1980

atctctaagg ggagttaagc tatctgatgt caagctttcc tgtgggatta cagccatagg 2040

cattttcttt ctcatagtat ttctattatt gttggctatt ctgctatttt ttgcagttaa 2100

ataccttctc aggtggaaat accaacacat ttagtgctga aggtttccag agaaagcaaa 2160

taagtgtgct tagcaaaatt gctctaagtg aaagaactgt catctgctgg tgaccagacc 2220

agacttttca gattgcttcc tggaactggg cagggactca ctgtgctttt ctgagcttct 2280

tactcctgtg agtcccagag ctaaagaacc ttctaggcaa gtacaccgaa tgactcagtc 2340

cagagggtca gatgctgctg tgagaggcac agagcccttt ccgcatgtgg aagagtggga 2400

ggaagcagag ggagggactg ggcagggact gccggccccg gagtctccca cagggaggcc 2460

attccccttc tactcaccga catccctccc agcaccacac accccgcccc tgaaaggaga 2520

tcatcagccc ccacaatttg tcagagctga agccagccca ctacccaccc ccactacagc 2580

attgtgcttg ggtctgggtt ctcagtaatg tagccatttg agaaacttac ttggggacaa 2640

agtctcaatc cttattttaa atgaaaaaag aaaagaaaag cataataaat ttaaaagaaa 2700

aggctgagaa atgaaaaaaa aaaaa 2725

<210> 111
<211> 661
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 111

Met Ala Phe Asp Val Ser Cys Phe Phe Trp Val Val Leu Phe Ser Ala
1 5 10 15

Gly Cys Lys Val Ile Thr Ser Trp Asp Gln Met Cys Ile Glu Lys Glu
20 25 30

Ala Asn Lys Thr Tyr Asn Cys Glu Asn Leu Gly Leu Ser Glu Ile Pro
35 40 45

Asp Thr Leu Pro Asn Thr Thr Glu Phe Leu Glu Phe Ser Phe Asn Phe
50 55 60

Leu Pro Thr Ile His Asn Arg Thr Phe Ser Arg Leu Met Asn Leu Thr
65 70 75 80

Phe Leu Asp Leu Thr Arg Cys Gln Ile Asn Trp Ile His Glu Asp Thr
85 90 95

Phe Gln Ser His His Gln Leu Ser Thr Leu Val Leu Thr Gly Asn Pro
100 105 110

Leu Ile Phe Met Ala Glu Thr Ser Leu Asn Gly Pro Lys Ser Leu Lys
115 120 125

His Leu Phe Leu Ile Gln Thr Gly Ile Ser Asn Leu Glu Phe Ile Pro
130 135 140

Val His Asn Leu Glu Asn Leu Glu Ser Leu Tyr Leu Gly Ser Asn His
145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Lys Phe Pro Lys Asp Phe Pro Ala Arg Asn Leu Lys
165 170 175

Val Leu Asp Phe Gln Asn Asn Ala Ile His Tyr Ile Ser Arg Glu Asp
180 185 190

Met Arg Ser Leu Glu Gln Ala Ile Asn Leu Ser Leu Asn Phe Asn Gly
195 200 205

Asn Asn Val Lys Gly Ile Glu Leu Gly Ala Phe Asp Ser Thr Ile Phe

210 215 220

Gln Ser Leu Asn Phe Gly Gly Thr Pro Asn Leu Ser Val Ile Phe Asn
225 230 235 240

Gly Leu Gln Asn Ser Thr Thr Gln Ser Leu Trp Leu Gly Thr Phe Glu
245 250 255

Asp Ile Asp Asp Glu Asp Ile Ser Ser Ala Met Leu Lys Gly Leu Cys
260 265 270

Glu Met Ser Val Glu Ser Leu Asn Leu Gln Glu His Arg Phe Ser Asp
275 280 285

Ile Ser Ser Thr Thr Phe Gln Cys Phe Thr Gln Leu Gln Glu Leu Asp
290 295 300

Leu Thr Ala Thr His Leu Lys Gly Leu Pro Ser Gly Met Lys Gly Leu
305 310 315 320

Asn Leu Leu Lys Lys Leu Val Leu Ser Val Asn His Phe Asp Gln Leu
325 330 335

Cys Gln Ile Ser Ala Ala Asn Phe Pro Ser Leu Thr His Leu Tyr Ile
340 345 350

Arg Gly Asn Val Lys Lys Leu His Leu Gly Val Gly Cys Leu Glu Lys
355 360 365

Leu Gly Asn Leu Gln Thr Leu Asp Leu Ser His Asn Asp Ile Glu Ala
370 375 380

Ser Asp Cys Cys Ser Leu Gln Leu Lys Asn Leu Ser His Leu Gln Thr
385 390 395 400

Leu Asn Leu Ser His Asn Glu Pro Leu Gly Leu Gln Ser Gln Ala Phe
405 410 415

Lys Glu Cys Pro Gln Leu Glu Leu Leu Asp Leu Ala Phe Thr Arg Leu
420 425 430

His Ile Asn Ala Pro Gln Ser Pro Phe Gln Asn Leu His Phe Leu Gln
435 440 445

Val Leu Asn Leu Thr Tyr Cys Phe Leu Asp Thr Ser Asn Gln His Leu
450 455 460

Leu Ala Gly Leu Pro Val Leu Arg His Leu Asn Leu Lys Gly Asn His

465 470 475 480

Phe Gln Asp Gly Thr Ile Thr Lys Thr Asn Leu Leu Gln Thr Val Gly
485 490 495

Ser Leu Glu Val Leu Ile Leu Ser Ser Cys Gly Leu Leu Ser Ile Asp
500 505 510

Gln Gln Ala Phe His Ser Leu Gly Lys Met Ser His Val Asp Leu Ser
515 520 525

His Asn Ser Leu Thr Cys Asp Ser Ile Asp Ser Leu Ser His Leu Lys
530 535 540

Gly Ile Tyr Leu Asn Leu Ala Ala Asn Ser Ile Asn Ile Ile Ser Pro
545 550 555 560

Arg Leu Leu Pro Ile Leu Ser Gln Gln Ser Thr Ile Asn Leu Ser His
565 570 575

Asn Pro Leu Asp Cys Thr Cys Ser Asn Ile His Phe Leu Thr Trp Tyr
580 585 590

Lys Glu Asn Leu His Lys Leu Glu Gly Ser Glu Glu Thr Thr Cys Ala
595 600 605

Asn Pro Pro Ser Leu Arg Gly Val Lys Leu Ser Asp Val Lys Leu Ser
610 615 620

Cys Gly Ile Thr Ala Ile Gly Ile Phe Phe Leu Ile Val Phe Leu Leu
625 630 635 640

Leu Leu Ala Ile Leu Leu Phe Phe Ala Val Lys Tyr Leu Leu Arg Trp
645 650 655

Lys Tyr Gln His Ile
660

<210> 112
<211> 3116
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 112
aacttccgat atcaacttcc tcaaacctct gatgagctgc tgctgctcga ctctgaggtg 60

cattcttttt ttgatgagag gcatctctag gtaccatccc tgacctggtc ctcatgctgc 120

cgaggctgtt gctgttgatc tgtgctccac tctgtgaacc tgccgagctg tttttgatag 180

ccagcccctc ccatcccaca gaggggagcc cagtgaccct gacgtgtaag atgccctttc 240

tacagagttc agatgcccag ttccagttct gctttttcag agacacccgg gccttgggcc 300

caggctggag cagctccccc aagctccaga tcgctgccat gtggaaagaa gacacagggt 360

catactggtg cgaggcacag acaatggcgt ccaaagtctt gaggagcagg agatcccaga 420

taaatgtgca cagggtccct gtcgctgatg tgagcttgga gactcagccc ccaggaggac 480

aggtgatgga gggagacagg ctggtcctca tctgctcagt tgctatgggc acaggagaca 540

tcaccttcct ttggtacaaa ggggctgtag gtttaaacct tcagtcaaag acccagcgtt 600

cactgacagc agagtatgag attccttcag tgagggagag tgatgctgag caatattact 660

gtgtagctga aaatggctat ggtcccagcc ccagtgggct ggtgagcatc actgtcagaa 720

tcccggtgtc tcgcccaatc ctcatgctca gggctcccag ggcccaggct gcagtggagg 780

atgtgctgga gcttcactgt gaggccctga gaggctctcc tccgatcctg tactggtttt 840

atcacgagga tatcaccctg gggagcaggt cggccccctc tggaggagga gcctccttca 900

acctttccct gactgaagaa cattctggaa actactcctg tgaggccaac aatggcctgg 960

gggcccagcg cagtgaggcg gtgacactca acttcacagt gcctactggg gccagaagca 1020

atcatcttac ctcaggagtc attgaggggc tgctcagcac ccttggtcca gccaccgtgg 1080

ccttattatt ttgctacggc ctcaaaagaa aaataggaag acgttcagcc agggatccac 1140

tcaggagcct tcccagccct ctaccccaag agttcaccta cctcaactca cctaccccag 1200

ggcagctaca gcctatatat gaaaatgtga atgttgtaag tggggatgag gtttattcac 1260

tggcgtacta taaccagccg gagcaggaat cagtagcagc agaaaccctg gggacacata 1320

tggaggacaa ggtttcctta gacatctatt ccaggctgag gaaagcaaac attacagatg 1380

tggactatga agatgctatg taaggttatg gaagattctg ctctttgaaa accatccatg 1440

accccaagcc tcaggcctga tatgttcttc agagatcctg gggcattagc tttccagtat 1500

acctcttctg gatgccattc tccatggcac tattccttca tctactgtga agtgaagttg 1560

gcgcagccct gaagaaacta cctaggagaa ctaatagaca caggagtgac agggactttg 1620

ttatcagaac cagattcctg ccggctcctt tgaaaacagg tcatattgtg ctcttctgtt 1680

tacaagagga aacaagatgg aataaaagaa attgggatct tgggttggag ggacagtgaa 1740

gcttagagca catgaactca aggttagtga ctctgcagga cttcacagag agagctgtgc 1800

ccatcattca gtccaagtgc tttctctgcc cagacagcac agaactccag ccccgctact 1860

tacatggatc atcgagtttc cacctaaaat atgattctat ttattttgag tcactgttac 1920

caaattagaa ctaaaacaaa gttacataaa aagttattgt gactccactt aattttagtg 1980

acgtattttt gtatatatag gccaacctat accacatcca aaattatgta tctattacag 2040

cccctagaag ctttataaat acagtgtgtc ttcttttatt cacaaaattt ttgaaatcgt 2100

ggtaatatgg tttgaaacct gtatcttaat tattttttt ttaaattgag acagggtctc 2160

actctgtcac tcaatctgga atgcagtggc acaatcttgc ctcactgcaa cgcctgcctc 2220

tcaggctcaa gcaaacctct cacctcagcc tgctgagtag ctgggactac aggcacatgc 2280

caccaaactt ggccattttt tgtcttacgt agagacaaga tttcaccgtt ttgcccaggc 2340

tggtctcaaa ctcctgggct caagcaatgt attgaatttt aaaataacca ggcactcact 2400

cttatgaatt aataaacatt tggaggtata taaagtaaaa agttaaagtc tttcctgtaa 2460

gttaacacaa atgttaacta ttgttaaaaa ctttacaggt agctctctag atatttttct 2520

atttttgtat gtatacttat gcatacatgt aagtatataa acatttagaa gtgtacctat 2580

ctaacaaact attatgaaat actttcaaat ctgtaaatag atctattata ctattttaaa 2640

agtctctata gtagtgtgtt atatagataa atcataactt ttttcttttt ttattgtagt 2700

aaatatgcac aacataaaat tgatcatttt aaccattttt aagtgtacaa ttcagtggca 2760

ttaagtacta tcataatata ttttaatcct tctcatcact ggtggacatt aaggagactc 2820

tcaaaaaatt catattataa aaacaaagtt caaacaaatg tctttgtact agcatattat 2880

ggcactcctg ctggattatc tgaaggataa atttgtaaat ctagtattgc tagattatgc 2940

atattaaata ttcttgttaa atagtcttca atgtctctca ggtaaggctg tatcaattta 3000

tatcttcacc aacaacgtct gggaaatcag tttgtggggt gtattactta gttttcacat 3060

tgctaataaa gacatatcca agactgggta atttataaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 3116

<210> 113
<211> 429
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 113

Met Leu Pro Arg Leu Leu Leu Leu Ile Cys Ala Pro Leu Cys Glu Pro
1 5 10 15

Ala Glu Leu Phe Leu Ile Ala Ser Pro Ser His Pro Thr Glu Gly Ser
20 25 30

Pro Val Thr Leu Thr Cys Lys Met Pro Phe Leu Gln Ser Ser Asp Ala
35 40 45

Gln Phe Gln Phe Cys Phe Phe Arg Asp Thr Arg Ala Leu Gly Pro Gly
50 55 60

Trp Ser Ser Ser Pro Lys Leu Gln Ile Ala Ala Met Trp Lys Glu Asp
65 70 75 80

Thr Gly Ser Tyr Trp Cys Glu Ala Gln Thr Met Ala Ser Lys Val Leu
85 90 95

Arg Ser Arg Arg Ser Gln Ile Asn Val His Arg Val Pro Val Ala Asp
100 105 110

Val Ser Leu Glu Thr Gln Pro Pro Gly Gly Gln Val Met Glu Gly Asp
115 120 125

Arg Leu Val Leu Ile Cys Ser Val Ala Met Gly Thr Gly Asp Ile Thr
130 135 140

Phe Leu Trp Tyr Lys Gly Ala Val Gly Leu Asn Leu Gln Ser Lys Thr
145 150 155 160

Gln Arg Ser Leu Thr Ala Glu Tyr Glu Ile Pro Ser Val Arg Glu Ser
165 170 175

Asp Ala Glu Gln Tyr Tyr Cys Val Ala Glu Asn Gly Tyr Gly Pro Ser
180 185 190

Pro Ser Gly Leu Val Ser Ile Thr Val Arg Ile Pro Val Ser Arg Pro
195 200 205

Ile Leu Met Leu Arg Ala Pro Arg Ala Gln Ala Ala Val Glu Asp Val
210 215 220

Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr
225 230 235 240

Trp Phe Tyr His Glu Asp Ile Thr Leu Gly Ser Arg Ser Ala Pro Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Glu Glu His Ser Gly
260 265 270

Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Asn Asn Gly Leu Gly Ala Gln Arg Ser Glu
275 280 285

Ala Val Thr Leu Asn Phe Thr Val Pro Thr Gly Ala Arg Ser Asn His
290 295 300

Leu Thr Ser Gly Val Ile Glu Gly Leu Leu Ser Thr Leu Gly Pro Ala
305 310 315 320

Thr Val Ala Leu Leu Phe Cys Tyr Gly Leu Lys Arg Lys Ile Gly Arg
325 330 335

Arg Ser Ala Arg Asp Pro Leu Arg Ser Leu Pro Ser Pro Leu Pro Gln
340 345 350

Glu Phe Thr Tyr Leu Asn Ser Pro Thr Pro Gly Gln Leu Gln Pro Ile
355 360 365

Tyr Glu Asn Val Asn Val Val Ser Gly Asp Glu Val Tyr Ser Leu Ala
370 375 380

Tyr Tyr Asn Gln Pro Glu Gln Glu Ser Val Ala Ala Glu Thr Leu Gly
385 390 395 400

Thr His Met Glu Asp Lys Val Ser Leu Asp Ile Tyr Ser Arg Leu Arg
405 410 415

Lys Ala Asn Ile Thr Asp Val Asp Tyr Glu Asp Ala Met
420 425

<210> 114
<211> 2797
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 114
gtgcagtgtc ctgactgtaa gatcaagtcc aaacctgttt tggaattgag gaaacttctc 60

ttttgatctc agcccttggt ggtccaggtc ttcatgctgc tgtgggtgat attactggtc 120

ctggctcctg tcagtggaca gtttgcaagg acacccaggc ccattatttt cctccagcct 180

ccatggacca cagtcttcca aggagagaga gtgaccctca cttgcaaggg atttcgcttc 240

tactcaccac agaaaacaaa atggtaccat cggtaccttg ggaaagaaat actaagagaa 300

accccagaca atatccttga ggttcaggaa tctggagagt acagatgcca ggcccagggc 360

tcccctctca gtagccctgt gcacttggat ttttcttcag cttcgctgat cctgcaagct 420

ccactttctg tgtttgaagg agactctgtg gttctgaggt gccgggcaaa ggcggaagta 480

acactgaata atactattta caagaatgat aatgtcctgg cattccttaa taaaagaact 540

gacttccata ttcctcatgc atgtctcaag gacaatggtg catatcgctg tactggatat 600

aaggaaagtt gttgccctgt ttcttccaat acagtcaaaa tccaagtcca agagccattt 660

acacgtccag tgctgagagc cagctccttc cagcccatca gcgggaaccc agtgaccctg 720

acctgtgaga cccagctctc tctagagagg tcagatgtcc cgctccggtt ccgcttcttc 780

agagatgacc agaccctggg attaggctgg agtctctccc cgaatttcca gattactgcc 840

atgtggagta aagattcagg gttctactgg tgtaaggcag caacaatgcc tcacagcgtc 900

atatctgaca gcccgagatc ctggatacag gtgcagatcc ctgcatctca tcctgtcctc 960

actctcagcc ctgaaaaggc tctgaatttt gagggaacca aggtgacact tcactgtgaa 1020

acccaggaag attctctgcg cactttgtac aggttttatc atgagggtgt ccccctgagg 1080

cacaagtcag tccgctgtga aaggggagca tccatcagct tctcactgac tacagagaat 1140

tcagggaact actactgcac agctgacaat ggccttggcg ccaagcccag taaggctgtg 1200

agcctctcag tcactgttcc cgtgtctcat cctgtcctca acctcagctc tcctgaggac 1260

ctgatttttg agggagccaa ggtgacactt cactgtgaag cccagagagg ttcactcccc 1320

atcctgtacc agtttcatca tgaggatgct gccctggagc gtaggtcggc caactctgca 1380

ggaggagtgg ccatcagctt ctctctgact gcagagcatt cagggaacta ctactgcaca 1440

gctgacaatg gctttggccc ccagcgcagt aaggcggtga gcctctccat cactgtccct 1500

gtgtctcatc ctgtcctcac cctcagctct gctgaggccc tgacttttga aggagccact 1560

gtgacacttc actgtgaagt ccagagaggt tccccacaaa tcctatacca gttttatcat 1620

gaggacatgc ccctgtggag cagctcaaca ccctctgtgg gaagagtgtc cttcagcttc 1680

tctctgactg aaggacattc agggaattac tactgcacag ctgacaatgg ctttggtccc 1740

cagcgcagtg aagtggtgag cctttttgtc actgttccag tgtctcgccc catcctcacc 1800

ctcagggttc ccagggccca ggctgtggtg ggggacctgc tggagcttca ctgtgaggcc 1860

ccgagaggct ctcccccaat cctgtactgg ttttatcatg aggatgtcac cctggggagc 1920

agctcagccc cctctggagg agaagcttct ttcaacctct ctctgactgc agaacattct 1980

ggaaactact catgtgaggc caacaatggc ctagtggccc agcacagtga cacaatatca 2040

ctcagtgtta tagttccagt atctcgtccc atcctcacct tcagggctcc cagggcccag 2100

gctgtggtgg gggacctgct ggagcttcac tgtgaggccc tgagaggctc ctccccaatc 2160

ctgtactggt tttatcatga agatgtcacc ctgggtaaga tctcagcccc ctctggagga 2220

ggggcctcct tcaacctctc tctgactaca gaacattctg gaatctactc ctgtgaggca 2280

gacaatggtc tggaggccca gcgcagtgag atggtgacac tgaaagttgc aggtgagtgg 2340

gccctgccca ccagcagcac atctgagaac tgactgtgcc tgttctccct gcagctgaaa 2400

atggagccac agagctcctc agggctgttt gcttgtgtgg catcccagca cacttcctgc 2460

ctgcagaacc tccctgtgaa agtctcggat cctttgtggt atggttccag gaatctgatg 2520

tttcccagca gtcttcttga agatgatcaa agcacctcac taaaaatgca aataagactt 2580

ttttagaaca taaactatat tctgaactga aattattaca tgaaaatgaa accaaagaat 2640

tctgagcata tgtttctctg ccgtagaaag gattaagctg tttcttgtcc ggattcttct 2700

ctcattgact tctaagaagc ctctactctt gagtctcttt cattactggg gatgtaaatg 2760

ttccttacat ttccacatta aaaatcctat gttaacg 2797

<210> 115
<211> 759
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 115

Met Leu Leu Trp Val Ile Leu Leu Val Leu Ala Pro Val Ser Gly Gln
1 5 10 15

Phe Ala Arg Thr Pro Arg Pro Ile Ile Phe Leu Gln Pro Pro Trp Thr
20 25 30

Thr Val Phe Gln Gly Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Gly Phe Arg
35 40 45

Phe Tyr Ser Pro Gln Lys Thr Lys Trp Tyr His Arg Tyr Leu Gly Lys
50 55 60

Glu Ile Leu Arg Glu Thr Pro Asp Asn Ile Leu Glu Val Gln Glu Ser
65 70 75 80

Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Ala Gln Gly Ser Pro Leu Ser Ser Pro Val
85 90 95

His Leu Asp Phe Ser Ser Ala Ser Leu Ile Leu Gln Ala Pro Leu Ser
100 105 110

Val Phe Glu Gly Asp Ser Val Val Leu Arg Cys Arg Ala Lys Ala Glu
115 120 125

Val Thr Leu Asn Asn Thr Ile Tyr Lys Asn Asp Asn Val Leu Ala Phe
130 135 140

Leu Asn Lys Arg Thr Asp Phe His Ile Pro His Ala Cys Leu Lys Asp
145 150 155 160

Asn Gly Ala Tyr Arg Cys Thr Gly Tyr Lys Glu Ser Cys Cys Pro Val
165 170 175

Ser Ser Asn Thr Val Lys Ile Gln Val Gln Glu Pro Phe Thr Arg Pro
180 185 190

Val Leu Arg Ala Ser Ser Phe Gln Pro Ile Ser Gly Asn Pro Val Thr
195 200 205

Leu Thr Cys Glu Thr Gln Leu Ser Leu Glu Arg Ser Asp Val Pro Leu
210 215 220

Arg Phe Arg Phe Phe Arg Asp Asp Gln Thr Leu Gly Leu Gly Trp Ser
225 230 235 240

Leu Ser Pro Asn Phe Gln Ile Thr Ala Met Trp Ser Lys Asp Ser Gly
245 250 255

Phe Tyr Trp Cys Lys Ala Ala Thr Met Pro His Ser Val Ile Ser Asp
260 265 270

Ser Pro Arg Ser Trp Ile Gln Val Gln Ile Pro Ala Ser His Pro Val
275 280 285

Leu Thr Leu Ser Pro Glu Lys Ala Leu Asn Phe Glu Gly Thr Lys Val
290 295 300

Thr Leu His Cys Glu Thr Gln Glu Asp Ser Leu Arg Thr Leu Tyr Arg
305 310 315 320

Phe Tyr His Glu Gly Val Pro Leu Arg His Lys Ser Val Arg Cys Glu
325 330 335

Arg Gly Ala Ser Ile Ser Phe Ser Leu Thr Thr Glu Asn Ser Gly Asn
340 345 350

Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala Lys Pro Ser Lys Ala
355 360 365

Val Ser Leu Ser Val Thr Val Pro Val Ser His Pro Val Leu Asn Leu
370 375 380

Ser Ser Pro Glu Asp Leu Ile Phe Glu Gly Ala Lys Val Thr Leu His
385 390 395 400

Cys Glu Ala Gln Arg Gly Ser Leu Pro Ile Leu Tyr Gln Phe His His
405 410 415

Glu Asp Ala Ala Leu Glu Arg Arg Ser Ala Asn Ser Ala Gly Gly Val
420 425 430

Ala Ile Ser Phe Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys
435 440 445

Thr Ala Asp Asn Gly Phe Gly Pro Gln Arg Ser Lys Ala Val Ser Leu
450 455 460

Ser Ile Thr Val Pro Val Ser His Pro Val Leu Thr Leu Ser Ser Ala
465 470 475 480

Glu Ala Leu Thr Phe Glu Gly Ala Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val
485 490 495

Gln Arg Gly Ser Pro Gln Ile Leu Tyr Gln Phe Tyr His Glu Asp Met
500 505 510

Pro Leu Trp Ser Ser Ser Thr Pro Ser Val Gly Arg Val Ser Phe Ser
515 520 525

Phe Ser Leu Thr Glu Gly His Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp
530 535 540

Asn Gly Phe Gly Pro Gln Arg Ser Glu Val Val Ser Leu Phe Val Thr
545 550 555 560

Val Pro Val Ser Arg Pro Ile Leu Thr Leu Arg Val Pro Arg Ala Gln
565 570 575

Ala Val Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Pro Arg Gly
580 585 590

Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly
595 600 605

Ser Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly Glu Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu
610 615 620

Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Asn Asn Gly Leu
625 630 635 640

Val Ala Gln His Ser Asp Thr Ile Ser Leu Ser Val Ile Val Pro Val
645 650 655

Ser Arg Pro Ile Leu Thr Phe Arg Ala Pro Arg Ala Gln Ala Val Val
660 665 670

Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Leu Arg Gly Ser Ser Pro
675 680 685

Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly Lys Ile Ser
690 695 700

Ala Pro Ser Gly Gly Gly Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Thr Glu
705 710 715 720

His Ser Gly Ile Tyr Ser Cys Glu Ala Asp Asn Gly Leu Glu Ala Gln
725 730 735

Arg Ser Glu Met Val Thr Leu Lys Val Ala Gly Glu Trp Ala Leu Pro
740 745 750

Thr Ser Ser Thr Ser Glu Asn
755

<210> 116
<211> 1814
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 116
gcagagctcg agaggcggct gccgggctgc ggggcgcctt gactctccct ccaccctgcc 60

tcctcgggct ccactcgtct gcccctggac tcccgtctcc tcctgtcctc cggcttccca 120

gagctccctc cttatggcag cagcttcccg cgtctccggc gcagcttctc agcggacgac 180

cctctcgctc cggggctgag cccagtccct ggatgttgct gaaactctcg agatcatgcg 240

cgggtttggc tgctgcttcc ccgccgggtg ccactgccac cgccgccgcc tctgctgccg 300

ccgtccgcgg gatgctcagt agcccgctgc ccggcccccg cgatcctgtg ttcctcggaa 360

gccgtttgct gctgcagagt tgcacgaact agtcatggtg ctgtgggagt ccccgcggca 420

gtgcagcagc tggacacttt gcgagggctt ttgctggctg ctgctgctgc ccgtcatgct 480

actcatcgta gcccgcccgg tgaagctcgc tgctttccct acctccttaa gtgactgcca 540

aacgcccacc ggctggaatt gctctggtta tgatgacaga gaaaatgatc tcttcctctg 600

tgacaccaac acctgtaaat ttgatgggga atgtttaaga attggagaca ctgtgacttg 660

cgtctgtcag ttcaagtgca acaatgacta tgtgcctgtg tgtggctcca atggggagag 720

ctaccagaat gagtgttacc tgcgacaggc tgcatgcaaa cagcagagtg agatacttgt 780

ggtgtcagaa ggatcatgtg ccacagatgc aggatcagga tctggagatg gagtccatga 840

aggctctgga gaaactagtc aaaaggagac atccacctgt gatatttgcc agtttggtgc 900

agaatgtgac gaagatgccg aggatgtctg gtgtgtgtgt aatattgact gttctcaaac 960

caacttcaat cccctctgcg cttctgatgg gaaatcttat gataatgcat gccaaatcaa 1020

agaagcatcg tgtcagaaac aggagaaaat tgaagtcatg tctttgggtc gatgtcaaga 1080

taacacaact acaactacta agtctgaaga tgggcattat gcaagaacag attatgcaga 1140

gaatgctaac aaattagaag aaagtgccag agaacaccac ataccttgtc cggaacatta 1200

caatggcttc tgcatgcatg ggaagtgtga gcattctatc aatatgcagg agccatcttg 1260

caggtgtgat gctggttata ctggacaaca ctgtgaaaaa aaggactaca gtgttctata 1320

cgttgttccc ggtcctgtac gatttcagta tgtcttaatc gcagctgtga ttggaacaat 1380

tcagattgct gtcatctgtg tggtggtcct ctgcatcaca aggaaatgcc ccagaagcaa 1440

cagaattcac agacagaagc aaaatacagg gcactacagt tcagacaata caacaagagc 1500

gtccacgagg ttaatctaaa gggagcatgt ttcacagtgg ctggactacc gagagcttgg 1560

actacacaat acagtattat agacaaaaga ataagacaag agatctacac atgttgcctt 1620

gcatttgtgg taatctacac caatgaaaac atgtactaca gctatatttg attatgtatg 1680

gatatatttg aaatagtata cattgtcttg atgtttttc tgtaatgtaa ataaactatt 1740

tatatcacac aatatagttt tttctttccc atgtatttgt tatatataat aaatactcag 1800

tgatgagaaa aaaa 1814

<210> 117
<211> 374
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 117

Met Val Leu Trp Glu Ser Pro Arg Gln Cys Ser Ser Trp Thr Leu Cys
1 5 10 15

Glu Gly Phe Cys Trp Leu Leu Leu Leu Pro Val Met Leu Leu Ile Val
20 25 30

Ala Arg Pro Val Lys Leu Ala Ala Phe Pro Thr Ser Leu Ser Asp Cys
35 40 45

Gln Thr Pro Thr Gly Trp Asn Cys Ser Gly Tyr Asp Asp Arg Glu Asn
50 55 60

Asp Leu Phe Leu Cys Asp Thr Asn Thr Cys Lys Phe Asp Gly Glu Cys
65 70 75 80

Leu Arg Ile Gly Asp Thr Val Thr Cys Val Cys Gln Phe Lys Cys Asn
85 90 95

Asn Asp Tyr Val Pro Val Cys Gly Ser Asn Gly Glu Ser Tyr Gln Asn
100 105 110

Glu Cys Tyr Leu Arg Gln Ala Ala Cys Lys Gln Gln Ser Glu Ile Leu
115 120 125

Val Val Ser Glu Gly Ser Cys Ala Thr Asp Ala Gly Ser Gly Ser Gly
130 135 140

Asp Gly Val His Glu Gly Ser Gly Glu Thr Ser Gln Lys Glu Thr Ser
145 150 155 160

Thr Cys Asp Ile Cys Gln Phe Gly Ala Glu Cys Asp Glu Asp Ala Glu
165 170 175

Asp Val Trp Cys Val Cys Asn Ile Asp Cys Ser Gln Thr Asn Phe Asn
180 185 190

Pro Leu Cys Ala Ser Asp Gly Lys Ser Tyr Asp Asn Ala Cys Gln Ile
195 200 205

Lys Glu Ala Ser Cys Gln Lys Gln Glu Lys Ile Glu Val Met Ser Leu
    210 215 220

Gly Arg Cys Gln Asp Asn Thr Thr Thr Thr Thr Lys Ser Glu Asp Gly
225 230 235 240

His Tyr Ala Arg Thr Asp Tyr Ala Glu Asn Ala Asn Lys Leu Glu Glu
                245 250 255

Ser Ala Arg Glu His His Ile Pro Cys Pro Glu His Tyr Asn Gly Phe
            260 265 270

Cys Met His Gly Lys Cys Glu His Ser Ile Asn Met Gln Glu Pro Ser
        275 280 285

Cys Arg Cys Asp Ala Gly Tyr Thr Gly Gln His Cys Glu Lys Lys Asp
    290 295 300

Tyr Ser Val Leu Tyr Val Val Pro Gly Pro Val Arg Phe Gln Tyr Val
305 310 315 320

Leu Ile Ala Ala Val Ile Gly Thr Ile Gln Ile Ala Val Ile Cys Val
                325 330 335

Val Val Leu Cys Ile Thr Arg Lys Cys Pro Arg Ser Asn Arg Ile His
            340 345 350

Arg Gln Lys Gln Asn Thr Gly His Tyr Ser Ser Asp Asn Thr Thr Arg
        355 360 365

Ala Ser Thr Arg Leu Ile
    370

<210> 118
<211> 2653
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 118
ctcaaaaggg gccggatttc cttctcctgg aggcagatgt tgcctctctc tctcgctcgg 60

attggttcag tgcactctag aaacactgct gtggtggaga aactggaccc caggtctgga 120

gcgaattcca gcctgcaggg ctgataagcg aggcattagt gagattgaga gagactttac 180

cccgccgtgg tggttggagg gcgcgcagta gagcagcagc acaggcgcgg gtcccgggag 240

gccggctctg ctcgcgccga gatgtggaat ctccttcacg aaaccgactc ggctgtggcc 300

accgcgcgcc gcccgcgctg gctgtgcgct ggggcgctgg tgctggcggg tggcttcttt 360

ctcctcggct tcctcttcgg gtggtttata aaatcctcca atgaagctac taacattact 420

ccaaagcata atatgaaagc atttttggat gaattgaaag ctgagaacat caagaagttc 480

ttatataatt ttacacagat accacattta gcaggaacag aacaaaactt tcagcttgca 540

aagcaaattc aatcccagtg gaaagaattt ggcctggatt ctgttgagct agcacattat 600

gatgtcctgt tgtcctaccc aaataagact catcccaact acatctcaat aattaatgaa 660

gatggaaatg agattttcaa cacatcatta tttgaaccac ctcctccagg atatgaaaat 720

gtttcggata ttgtaccacc tttcagtgct ttctctcctc aaggaatgcc agagggcgat 780

ctagtgtatg ttaactatgc acgaactgaa gacttcttta aattggaacg ggacatgaaa 840

atcaattgct ctgggaaaat tgtaattgcc agatatggga aagttttcag aggaaataag 900

gttaaaaatg cccagctggc aggggccaaa ggagtcattc tctactccga ccctgctgac 960

tactttgctc ctggggtgaa gtcctatcca gatggttgga atcttcctgg aggtggtgtc 1020

cagcgtggaa atatcctaaa tctgaatggt gcaggagacc ctctcacacc aggttaccca 1080

gcaaatgaat atgcttatag gcgtggaatt gcagaggctg ttggtcttcc aagtattcct 1140

gttcatccaa ttggatacta tgatgcacag aagctcctag aaaaaatggg tggctcagca 1200

ccaccagata gcagctggag aggaagtctc aaagtgccct acaatgttgg acctggcttt 1260

actggaaact tttctacaca aaaagtcaag atgcacatcc actctaccaa tgaagtgaca 1320

agaatttaca atgtgatagg tactctcaga ggagcagtgg aaccagacag atatgtcatt 1380

ctgggaggtc accgggactc atgggtgttt ggtggtattg accctcagag tggagcagct 1440

gttgttcatg aaattgtgag gagctttgga acactgaaaa aggaagggtg gagacctaga 1500

agaacaattt tgtttgcaag ctgggatgca gaagaatttg gtcttcttgg ttctactgag 1560

tgggcagagg agaattcaag actccttcaa gagcgtggcg tggcttatat taatgctgac 1620

tcatctatag aaggaaacta cactctgaga gttgattgta caccgctgat gtacagcttg 1680

gtacacaacc taacaaaaga gctgaaaagc cctgatgaag gctttgaagg caaatctctt 1740

tatgaaagtt ggactaaaaa aagtccttcc ccagagttca gtggcatgcc caggataagc 1800

aaattgggat ctggaaatga ttttgaggtg ttcttccaac gacttggaat tgcttcaggc 1860

agagcacggt atactaaaaa ttgggaaaca aacaaattca gcggctatcc actgtatcac 1920

agtgtctatg aaacatatga gttggtggaa aagttttatg atccaatgtt taaatatcac 1980

ctcactgtgg cccaggttcg aggagggatg gtgtttgagc tagccaattc catagtgctc 2040

ccttttgatt gtcgagatta tgctgtagtt ttaagaaagt atgctgacaa aatctacagt 2100

atttctatga aacatccaca ggaaatgaag acatacagtg tatcatttga ttcacttttt 2160

tctgcagtaa agaattttac agaaattgct tccaagttca gtgagagact ccaggacttt 2220

gacaaaagca acccaatagt attaagaatg atgaatgatc aactcatgtt tctggaaaga 2280

gcatttattg atccattagg gttaccagac aggccttttt ataggcatgt catctatgct 2340

ccaagcagcc acaacaagta tgcaggggag tcattcccag gaatttatga tgctctgttt 2400

gatattgaaa gcaaagtgga cccttccaag gcctggggag aagtgaagag acagatttat 2460

gttgcagcct tcacagtgca ggcagctgca gagactttga gtgaagtagc ctaagaggat 2520

tctttagaga atccgtattg aatttgtgtg gtatgtcact cagaaagaat cgtaatgggt 2580

atattgataa attttaaaat tggtatattt gaaataaagt tgaatattat atataaaaaa 2640

aaaaaaaaaa aaa 2653

<210> 119
<211> 750
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 119

Met Trp Asn Leu Leu His Glu Thr Asp Ser Ala Val Ala Thr Ala Arg
1 5 10 15

Arg Pro Arg Trp Leu Cys Ala Gly Ala Leu Val Leu Ala Gly Gly Phe
20 25 30

Phe Leu Leu Gly Phe Leu Phe Gly Trp Phe Ile Lys Ser Ser Asn Glu
35 40 45

Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Met Lys Ala Phe Leu Asp Glu
50 55 60

Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu Tyr Asn Phe Thr Gln Ile
65 70 75 80

Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln Ile
85 90 95

Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe Gly Leu Asp Ser Val Glu Leu Ala His
100 105 110

Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr Pro Asn Lys Thr His Pro Asn Tyr Ile
115 120 125

Ser Ile Ile Asn Glu Asp Gly Asn Glu Ile Phe Asn Thr Ser Leu Phe
130 135 140

Glu Pro Pro Pro Pro Gly Tyr Glu Asn Val Ser Asp Ile Val Pro Pro
145 150 155 160

Phe Ser Ala Phe Ser Pro Gln Gly Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr
165 170 175

Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe Lys Leu Glu Arg Asp Met
180 185 190

Lys Ile Asn Cys Ser Gly Lys Ile Val Ile Ala Arg Tyr Gly Lys Val
195 200 205

Phe Arg Gly Asn Lys Val Lys Asn Ala Gln Leu Ala Gly Ala Lys Gly
210 215 220

Val Ile Leu Tyr Ser Asp Pro Ala Asp Tyr Phe Ala Pro Gly Val Lys
225 230 235 240

Ser Tyr Pro Asp Gly Trp Asn Leu Pro Gly Gly Gly Val Gln Arg Gly
245 250 255

Asn Ile Leu Asn Leu Asn Gly Ala Gly Asp Pro Leu Thr Pro Gly Tyr
260 265 270

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

Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys
290 295 300

Leu Leu Glu Lys Met Gly Gly Ser Ala Pro Pro Asp Ser Ser Trp Arg
305 310 315 320

Gly Ser Leu Lys Val Pro Tyr Asn Val Gly Pro Gly Phe Thr Gly Asn
325 330 335

Phe Ser Thr Gln Lys Val Lys Met His Ile His Ser Thr Asn Glu Val
340 345 350

Thr Arg Ile Tyr Asn Val Ile Gly Thr Leu Arg Gly Ala Val Glu Pro
355 360 365

Asp Arg Tyr Val Ile Leu Gly Gly His Arg Asp Ser Trp Val Phe Gly
370 375 380

Gly Ile Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile Val Arg
385 390 395 400

Ser Phe Gly Thr Leu Lys Lys Glu Gly Trp Arg Pro Arg Arg Thr Ile
405 410 415

Leu Phe Ala Ser Trp Asp Ala Glu Glu Phe Gly Leu Leu Gly Ser Thr
420 425 430

Glu Trp Ala Glu Glu Asn Ser Arg Leu Leu Gln Glu Arg Gly Val Ala
435 440 445

Tyr Ile Asn Ala Asp Ser Ser Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg Val
450 455 460

Asp Cys Thr Pro Leu Met Tyr Ser Leu Val His Asn Leu Thr Lys Glu
465 470 475 480

Leu Lys Ser Pro Asp Glu Gly Phe Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Glu Ser
485 490 495

Trp Thr Lys Lys Ser Pro Ser Pro Glu Phe Ser Gly Met Pro Arg Ile
500 505 510

Ser Lys Leu Gly Ser Gly Asn Asp Phe Glu Val Phe Phe Gln Arg Leu
515 520 525

Gly Ile Ala Ser Gly Arg Ala Arg Tyr Thr Lys Asn Trp Glu Thr Asn
530 535 540

Lys Phe Ser Gly Tyr Pro Leu Tyr His Ser Val Tyr Glu Thr Tyr Glu
545 550 555 560

Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Met Phe Lys Tyr His Leu Thr Val
565 570 575

Ala Gln Val Arg Gly Gly Met Val Phe Glu Leu Ala Asn Ser Ile Val
580 585 590

Leu Pro Phe Asp Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr Ala
595 600 605

Asp Lys Ile Tyr Ser Ile Ser Met Lys His Pro Gln Glu Met Lys Thr
610 615 620

Tyr Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala Val Lys Asn Phe Thr
625 630 635 640

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

Asn Pro Ile Val Leu Arg Met Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu Glu
660 665 670

Arg Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp Arg Pro Phe Tyr Arg
675 680 685

His Val Ile Tyr Ala Pro Ser Ser His Asn Lys Tyr Ala Gly Glu Ser
690 695 700

Phe Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val Asp
705 710 715 720

Pro Ser Lys Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln Ile Tyr Val Ala Ala
725 730 735

Phe Thr Val Gln Ala Ala Ala Glu Thr Leu Ser Glu Val Ala
740 745 750

<210> 120
<211> 2996
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 120
cgcagccacc catgcgcgcg cgctcgcaag accaccagcg cccagagccc cagtctgagg 60

cttggcgccg ggggtctgcg ggcgagggga gctctctacg tgcgaggggc tagcgggagc 120

cggcacaaga gggtcgagga gccaggaacc ccaaacgtcc ggcgccaggc gctagccaag 180

ctgctgcgcg ccccggcgcc cagctggctc ggggacagcc gctgggtgtc ggagaccgga 240

gctagcggat tgcagcggaa aagcaaagat gtcacactgg atccttggcc tccagggtcc 300

attaaggtga gaataagatc tctgggctgg ctggaactag cctaagactg aaaagcagcc 360

atggacatgg cggatgagcc actcaatgga agccacacat ggctatccat tccatttgac 420

ctcaatggct ctgtggtgtc aaccaacacc tcaaaccaga cagagccgta ctatgacctg 480

acaagcaatg cagtcctcac attcatctat tttgtggtct gcatcattgg gttgtgtggc 540

aacacacttg tcatttatgt catcctccgc tatgccaaga tgaagaccat caccaacatt 600

tacatcctca acctggccat cgcagatgag ctcttcatgc tgggtctgcc tttcttggct 660

atgcaggtgg ctctggtcca ctggcccttt ggcaaggcca tttgccgggt ggtcatgact 720

gtggatggca tcaatcagtt caccagcatc ttctgcctga cagtcatgag catcgaccga 780

tacctggctg tggtccaccc catcaagtcg gccaagtgga ggagaccccg gacggccaag 840

atgatcacca tggctgtgtg gggagtctct ctgctggtca tcttgcccat catgatatat 900

gctgggctcc ggagcaacca gtgggggaga agcagctgca ccatcaactg gccaggtgaa 960

tctggggctt ggtacacagg gttcatcatc tacactttca ttctggggtt cctggtaccc 1020

ctcaccatca tctgtctttg ctacctgttc attatcatca aggtgaagtc ctctggaatc 1080

cgagtgggct cctctaagag gaagaagtct gagaagaagg tcacccgaat ggtgtccatc 1140

gtggtggctg tcttcatctt ctgctggctt cccttctaca tattcaacgt ttcttccgtc 1200

tccatggcca tcagccccac cccagccctt aaaggcatgt ttgactttgt ggtggtcctc 1260

acctatgcta acagctgtgc caaccctatc ctatatgcct tcttgtctga caacttcaag 1320

aagagcttcc agaatgtcct ctgcttggtc aaggtgagcg gcacagatga tggggagcgg 1380

agtgacagta agcaggacaa atcccggctg aatgagacca cggagaccca gaggaccctc 1440

ctcaatggag acctccaaac cagtatctga actgcttggg gggtgggaaa gaaccaagcc 1500

atgctctgtc tactggcaat gggctcccta cccacactgg cttcctgcct cccacccctc 1560

acacctggct tctagaatag aggattgctc agcatgagtc caattcagag aacggtgttt 1620

gagtcagctt gtctgattga atgataatgt gctaaattga ttacctcccc cttaaagcga 1680

acactgaaat gcaggtagac aattcaaagt ctggagaaga gggatcatgc ctggatatga 1740

tctttagaaa caacaaaaat agaaaaaaat aagtatctgt gtgtttgtgt attgaaaact 1800

caatatgtaa tcttgtgttt ttatatgtat acttgtatat tcctatttat tctctgtata 1860

ggcattacct acgttcctgt gtttacatac acaagtagca aattcgagta tgcatagtgt 1920

agatggacat ttgccacaac acactgcccg cagaaatgga cttaccgtga agccaataaa 1980

gttcaagctt cagggatctc tcttgcacgg gccttgccaa ggcccaggag ggacttgggc 2040

agtatgttca tgtggtcata tgtttttgta aaaaattgtg aaagtaagat atgtttgtat 2100

tgtttttctt aaagaggaac ctcgtataag cttcaagcct cacaaacctt ctagcctctg 2160

cccttgggga tttgcttcat taatttcagg caagtgaggt caatgtaaga agggaaaggg 2220

agaagatatt tgaagaacca gaatgtaaat tcatgtgttt ccacttctca gatatagtca 2280

gagaattatt catttgccca aaaggactta agtggttgtg gtcatccatc attgtattta 2340

tcaagacaaa gccaactttg ttataagatt gcatttttt cttttcaaat tgctttagtt 2400

tttcttaggg agctatgagg gggaaaaatc actaacatga aaggcaaaaa atggactatg 2460

attcctgtgg ggaaacaatt tcattctctc catcgtgaaa ataagtgaat aagagtgaag 2520

caaaattaca cctttatgag aaaccataaa attgttttta tttttcaggc cagacatagc 2580

ttcctaatga aagaaaatgg aaatgtaatt cgacgactcc tcaaagggga ctttagagga 2640

cttcatacaa agctgggcat taagaaaacc acaatgcatg gccgggcgtg gtggcttaca 2700

cctgtaatcc cagcactttg ggaggccgag gtgggtggat cacccgaggt caggagttcg 2760

agaccagcct ggccaacatg gtgaaacccc atcactacta aaaatatgta aattagtcgg 2820

gcgtggtgtc acgtgcctgt aatcctagct gctcgggagg ctgaggcagg agaatcactt 2880

gaacttggga ggtggaggtt gcagtaagct gagattgtgc cactgcactc tagcctgagc 2940

aacaagagca aaactcagtc tcaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 2996

<210> 121
<211> 369
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 121

Met Asp Met Ala Asp Glu Pro Leu Asn Gly Ser His Thr Trp Leu Ser
1 5 10 15

Ile Pro Phe Asp Leu Asn Gly Ser Val Val Ser Thr Asn Thr Ser Asn
20 25 30

Gln Thr Glu Pro Tyr Tyr Asp Leu Thr Ser Asn Ala Val Leu Thr Phe
35 40 45

Ile Tyr Phe Val Val Cys Ile Ile Gly Leu Cys Gly Asn Thr Leu Val
50 55 60

Ile Tyr Val Ile Leu Arg Tyr Ala Lys Met Lys Thr Ile Thr Asn Ile
65 70 75 80

Tyr Ile Leu Asn Leu Ala Ile Ala Asp Glu Leu Phe Met Leu Gly Leu
85 90 95

Pro Phe Leu Ala Met Gln Val Ala Leu Val His Trp Pro Phe Gly Lys
100 105 110

Ala Ile Cys Arg Val Val Met Thr Val Asp Gly Ile Asn Gln Phe Thr
115 120 125

Ser Ile Phe Cys Leu Thr Val Met Ser Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Val
130 135 140

Val His Pro Ile Lys Ser Ala Lys Trp Arg Arg Pro Arg Thr Ala Lys
145 150 155 160

Met Ile Thr Met Ala Val Trp Gly Val Ser Leu Leu Val Ile Leu Pro
165 170 175

Ile Met Ile Tyr Ala Gly Leu Arg Ser Asn Gln Trp Gly Arg Ser Ser
180 185 190

Cys Thr Ile Asn Trp Pro Gly Glu Ser Gly Ala Trp Tyr Thr Gly Phe
195 200 205

Ile Ile Tyr Thr Phe Ile Leu Gly Phe Leu Val Pro Leu Thr Ile Ile
210 215 220

Cys Leu Cys Tyr Leu Phe Ile Ile Ile Lys Val Lys Ser Ser Gly Ile
225 230 235 240

Arg Val Gly Ser Ser Lys Arg Lys Lys Ser Glu Lys Lys Val Thr Arg

245 250 255

Met Val Ser Ile Val Val Ala Val Phe Ile Phe Cys Trp Leu Pro Phe
260 265 270

Tyr Ile Phe Asn Val Ser Ser Val Ser Met Ala Ile Ser Pro Thr Pro
275 280 285

Ala Leu Lys Gly Met Phe Asp Phe Val Val Val Leu Thr Tyr Ala Asn
290 295 300

Ser Cys Ala Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe Leu Ser Asp Asn Phe Lys
305 310 315 320

Lys Ser Phe Gln Asn Val Leu Cys Leu Val Lys Val Ser Gly Thr Asp
325 330 335

Asp Gly Glu Arg Ser Asp Ser Lys Gln Asp Lys Ser Arg Leu Asn Glu
340 345 350

Thr Thr Glu Thr Gln Arg Thr Leu Leu Asn Gly Asp Leu Gln Thr Ser
355 360 365

Ile

<210> 122
<211> 1245
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 122
cgtcctccct tcttctcttg cagagcctga cgcaccccag ggctgccgcc atggagcccc 60

tgttcccagc ctccacgccc agctggaacg cctcctcccc gggggctgcc tctggaggcg 120

gtgacaacag gacgctggtg gggccggcgc cctcggcagg ggcccgggcg gtgctggtgc 180

ccgtgctgta cctgctggtg tgtgcggccg ggctgggcgg gaacacgctg gtcatctacg 240

tggtgctgcg cttcgccaag atgaagaccg tcaccaacat ctacattctc aacctggcag 300

tggccgacgt cctgtacatg ctggggctgc ctttcctggc cacgcagaac gccgcgtcct 360

tctggccctt cggccccgtc ctgtgccgcc tggtcatgac gctggacggc gtcaaccagt 420

tcaccagtgt cttctgcctg acagtcatga gcgtggaccg ctacctggca gtggtgcacc 480

cgctgagctc ggcccgctgg cgccgcccgc gtgtggccaa gctggcgagc gccgcggcct 540

gggtcctgtc tctgtgcatg tcgctgccgc tcctggtgtt cgcggacgtg caggagggcg 600

gtacctgcaa cgccagctgg ccggagcccg tggggctgtg gggcgccgtc ttcatcatct 660

acacggccgt gctgggcttc ttcgcgccgc tgctggtcat ctgcctgtgc tacctgctca 720

tcgtggtgaa ggtgagggcg gcgggcgtgc gcgtgggctg cgtgcggcgg cgctcggagc 780

ggaaggtgac gcgcatggtg ttggtggtgg tgctggtgtt tgcgggatgt tggctgccct 840

tcttcaccgt caacatcgtc aacctggccg tggcgctgcc ccaggagccc gcctccgccg 900

gcctctactt cttcgtggtc atcctctcct acgccaacag ctgtgccaac cccgtcctct 960

acggcttcct ctctgacaac ttccgccaga gcttccagaa ggttctgtgc ctccgcaagg 1020

gctctggtgc caaggacgct gacgccacgg agccgcgtcc agacaggatc cggcagcagc 1080

aggaggccac gccgcccgcg caccgcgccg cagccaacgg gcttatgcag accagcaagc 1140

tgtgagagtg caggcggggg gtgggcggcc ccgtgtcacc cccaggagcg gaggttgcac 1200

tgcggtgacc cccacccatg acctgccagt caggatgctc cccgg 1245

<210> 123
<211> 364
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 123

Met Glu Pro Leu Phe Pro Ala Ser Thr Pro Ser Trp Asn Ala Ser Ser
1 5 10 15

Pro Gly Ala Ala Ser Gly Gly Gly Asp Asn Arg Thr Leu Val Gly Pro
20 25 30

Ala Pro Ser Ala Gly Ala Arg Ala Val Leu Val Pro Val Leu Tyr Leu
35 40 45

Leu Val Cys Ala Ala Gly Leu Gly Gly Asn Thr Leu Val Ile Tyr Val
50 55 60

Val Leu Arg Phe Ala Lys Met Lys Thr Val Thr Asn Ile Tyr Ile Leu
65 70 75 80

Asn Leu Ala Val Ala Asp Val Leu Tyr Met Leu Gly Leu Pro Phe Leu
85 90 95

Ala Thr Gln Asn Ala Ala Ser Phe Trp Pro Phe Gly Pro Val Leu Cys
100 105 110

Arg Leu Val Met Thr Leu Asp Gly Val Asn Gln Phe Thr Ser Val Phe
115 120 125

Cys Leu Thr Val Met Ser Val Asp Arg Tyr Leu Ala Val Val His Pro
130 135 140

Leu Ser Ser Ala Arg Trp Arg Arg Pro Arg Val Ala Lys Leu Ala Ser

145 150 155 160

Ala Ala Ala Trp Val Leu Ser Leu Cys Met Ser Leu Pro Leu Leu Val
165 170 175

Phe Ala Asp Val Gln Glu Gly Gly Thr Cys Asn Ala Ser Trp Pro Glu
180 185 190

Pro Val Gly Leu Trp Gly Ala Val Phe Ile Ile Tyr Thr Ala Val Leu
195 200 205

Gly Phe Phe Ala Pro Leu Leu Val Ile Cys Leu Cys Tyr Leu Leu Ile
210 215 220

Val Val Lys Val Arg Ala Ala Gly Val Arg Val Gly Cys Val Arg Arg
225 230 235 240

Arg Ser Glu Arg Lys Val Thr Arg Met Val Leu Val Val Val Leu Val
245 250 255

Phe Ala Gly Cys Trp Leu Pro Phe Phe Thr Val Asn Ile Val Asn Leu
260 265 270

Ala Val Ala Leu Pro Gln Glu Pro Ala Ser Ala Gly Leu Tyr Phe Phe
275 280 285

Val Val Ile Leu Ser Tyr Ala Asn Ser Cys Ala Asn Pro Val Leu Tyr
290 295 300

Gly Phe Leu Ser Asp Asn Phe Arg Gln Ser Phe Gln Lys Val Leu Cys
305 310 315 320

Leu Arg Lys Gly Ser Gly Ala Lys Asp Ala Asp Ala Thr Glu Pro Arg
325 330 335

Pro Asp Arg Ile Arg Gln Gln Gln Glu Ala Thr Pro Pro Ala His Arg
340 345 350

Ala Ala Ala Asn Gly Leu Met Gln Thr Ser Lys Leu
355 360

<210> 124
<211> 5717
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 124
ggctaccgct cccggcttgg cgtcccgcgc gcacttcggc gatggctttt ccgccgcggc 60

gacggctgcg cctcggtccc cgcggcctcc cgcttcttct ctcgggactc ctgctacctc 120

tgtgccgcgc cttcaaccta gacgtggaca gtcctgccga gtactctggc cccgagggaa 180

gttacttcgg cttcgccgtg gatttcttcg tgcccagcgc gtcttcccgg atgtttcttc 240

tcgtgggagc tcccaaagca aacaccaccc agcctgggat tgtggaagga gggcaggtcc 300

tcaaatgtga ctggtcttct acccgccggt gccagccaat tgaatttgat gcaacaggca 360

atagagatta tgccaaggat gatccattgg aatttaagtc ccatcagtgg tttggagcat 420

ctgtgaggtc gaaacaggat aaaattttgg cctgtgcccc attgtaccat tggagaactg 480

agatgaaaca ggagcgagag cctgttggaa catgctttct tcaagatgga acaaagactg 540

ttgagtatgc tccatgtaga tcacaagata ttgatgctga tggacaggga ttttgtcaag 600

gaggattcag cattgatttt actaaagctg acagagtact tcttggtggt cctggtagct 660

tttattggca aggtcagctt atttcggatc aagtggcaga aatcgtatct aaatacgacc 720

ccaatgttta cagcatcaag tataataacc aattagcaac tcggactgca caagctattt 780

ttgatgacag ctatttgggt tattctgtgg ctgtcggaga tttcaatggt gatggcatag 840

atgactttgt ttcaggagtt ccaagagcag caaggacttt gggaatggtt tatatttatg 900

atgggaagaa catgtcctcc ttatacaatt ttactggcga gcagatggct gcatatttcg 960

gattttctgt agctgccact gacattaatg gagatgatta tgcagatgtg tttattggag 1020

cacctctctt catggatcgt ggctctgatg gcaaactcca agaggtgggg caggtctcag 1080

tgtctctaca gagagcttca ggagacttcc agacgacaaa gctgaatgga tttgaggtct 1140

ttgcacggtt tggcagtgcc atagctcctt tgggagatct ggaccaggat ggtttcaatg 1200

atattgcaat tgctgctcca tatgggggtg aagataaaaa aggaattgtt tatatcttca 1260

atggaagatc aacaggcttg aacgcagtcc catctcaaat ccttgaaggg cagtgggctg 1320

ctcgaagcat gccaccaagc tttggctatt caatgaaagg agccacagat atagacaaaa 1380

atggatatcc agacttaatt gtaggagctt ttggtgtaga tcgagctatc ttatacaggg 1440

ccagaccagt tatcactgta aatgctggtc ttgaagtgta ccctagcatt ttaaatcaag 1500

acaataaaac ctgctcactg cctggaacag ctctcaaagt ttcctgtttt aatgttaggt 1560

tctgcttaaa ggcagatggc aaaggagtac ttcccaggaa acttaatttc caggtggaac 1620

ttcttttgga taaactcaag caaaagggag caattcgacg agcactgttt ctctacagca 1680

ggtccccaag tcactccaag aacatgacta tttcaagggg gggactgatg cagtgtgagg 1740

aattgatagc gtatctgcgg gatgaatctg aatttagaga caaactcact ccaattacta 1800

tttttatgga atatcggttg gattatagaa cagctgctga tacaacaggc ttgcaaccca 1860

ttcttaacca gttcacgcct gctaacatta gtcgacaggc tcacattcta cttgactgtg 1920

gtgaagacaa tgtctgtaaa cccaagctgg aagtttctgt agatagtgat caaaagaaga 1980

tctatattgg ggatgacaac cctctgacat tgattgttaa ggctcagaat caaggagaag 2040

gtgcctacga agctgagctc atcgtttcca ttccactgca ggctgatttc atcggggttg 2100

tccgaaacaa tgaagcctta gcaagacttt cctgtgcatt taagacagaa aaccaaactc 2160

gccaggtggt atgtgacctt ggaaacccaa tgaaggctgg aactcaactc ttagctggtc 2220

ttcgtttcag tgtgcaccag cagtcagaga tggatacttc tgtgaaattt gacttacaaa 2280

tccaaagctc aaatctattt gacaaagtaa gcccagttgt atctcacaaa gttgatcttg 2340

ctgttttagc tgcagttgag ataagaggag tctcgagtcc tgatcatatc tttcttccga 2400

ttccaaactg ggagcacaag gagaaccctg agactgaaga agatgttggg ccagttgttc 2460

agcacatcta tgagctgaga aacaatggtc caagttcatt cagcaaggca atgctccatc 2520

ttcagtggcc ttacaaatat aataataaca ctctgttgta tatccttcat tatgatattg 2580

atggaccaat gaactgcact tcagatatgg agatcaaccc tttgagaatt aagatctcat 2640

ctttgcaaac aactgaaaag aatgacacgg ttgccgggca aggtgagcgg gaccatctca 2700

tcactaagcg ggatcttgcc ctcagtgaag gagatattca cactttgggt tgtggagttg 2760

ctcagtgctt gaagattgtc tgccaagttg ggagattaga cagaggaaag agtgcaatct 2820

tgtacgtaaa gtcattactg tggactgaga cttttatgaa taaagaaaat cagaatcatt 2880

cctattctct gaagtcgtct gcttcattta atgtcataga gtttccttat aagaatcttc 2940

caattgagga tatcaccaac tccacattgg ttaccactaa tgtcacctgg ggcattcagc 3000

cagcgcccat gcctgtgcct gtgtgggtga tcattttagc agttctagca ggattgttgc 3060

tactggctgt tttggtattt gtaatgtaca ggatgggctt ttttaaacgg gtccggccac 3120

ctcaagaaga acaagaaagg gagcagcttc aacctcatga aaatggtgaa ggaaactcag 3180

aaacttaact gcagttttta agttatgcta catcttgacc cactagaatt agcaacttta 3240

ttatagattt aaactttctt catgaggagt aaaaatccaa ggctttactg ctgatagtgc 3300

taattggcat taaccacaaa atgagaatta tatttgtcaa ccttctcctt ataaataagt 3360

tcagacatac atttaataac atagggtgac ttgtgttttt aggtatttaa ataataaaat 3420

ttcaagggat agtttttatt caatgtatat aagacaggta gtgcctgatt tactacttta 3480

tataaaatag tacctccttc agttactgtt tctgatttaa tgtacggaac tttatttgtt 3540

gttgttgttg ttgttgttgt tgttgtttta aagcagtcca aatttggacc ttagcaatca 3600

tgtcttttgt ataggtactt aatgttaata catattacac tacagtttac ttttcagaat 3660

actaaagact ttataactgc atgaacttgg atttttttaa tcactcatat ggtagaattt 3720

tataaacaca tacatgatac catccaaatt cttgctttta ataacaaagg tacaatattt 3780

tgttttagta tgaaaatctg gtagatccta ttacacttct gtttatatta aatccacaat 3840

attttattac atttttaact tgtataaatt ttaggtcaaa tccttcaagc caacctatac 3900

taaaaattag ttccataatc acaaatggct cttttgtgta attgtttaat ttcacctgaa 3960

tatcataatg cttaaagcca tatggagttg gaaattattt ccaaagcata tttattccat 4020

tgttttagtc tggctattta cagtataaaa aaagcatttt attaaaatac tgtgtagttc 4080

tttgagatag ttgcttatgc atatagtaag tattacattc ttagagtaga gcagagtttt 4140

tagttagtat taatttattt tcctccattc atgtactttt ccttatattt ccaaaactgt 4200

tactgagaat gggtcaagat cagtgagaaa tctttacagt tgacaggaac ctggacccct 4260

taccccaact ttatgagtaa tgcttggaat aaaaaactct taaggcaact cactgattta 4320

cttctagcaa tagcatgatg ttacaggaat attacctctg tttaagcaag gtaatgtgta 4380

aaatcagtct cggctgtcag aataacttct aaaaggtatt tttataagca gttcaagtta 4440

ctgaaaacct tttaaacctt tctgaagttc gttagtataa attacttttc taggattatt 4500

aataaaagcc acataggtgg caagttgtag ttttatatgg ctctgtagag tggtgaacct 4560

tctagaggaa tatatgattt attcacagtt cctcaaggcc tggggatgat gatcagttat 4620

acctattttt gtgcaattac atcatgttgt acattagaaa tggagagttt aatagctctt 4680

taactgctgt cctcattagg taatgataaa tatttccctt aaataattga ctattttgct 4740

gtgttttaaa aatgattgaa atttatcttg ccatatctca taatttcatg cacaagttga 4800

ctgagctaat cttgagaata tattcgtaaa ataggagcac atttagttga ggtatacaag 4860

gtaggactct agacaaaacc ttctatttta gctttagtga atttcaaaag taatgggtct 4920

tggagtatag atttttatta gtagcttgaa agagcttaat catatgcagt aagtattttt 4980

attaccaata aatttaaaat tttttaagaa aaatattttt atcctagggc caagtgttgc 5040

ctgccaccaa tcagtaagtt agtctataac aaattttacc ctaacagttt taccacctag 5100

caacagtcat ttctgaaaat atgttggata gaaagtcact ctttggcaaa agtgttagaa 5160

tttgcttttg tgccatctat tccttttatg gcatctatct tgaaagtaat cttgtattgg 5220

agattgaaag atgctgtaat ttagaaatta acatgatatc ttaaattacc tttatgaaat 5280

atagttttgt ataatagcat agattttcct tcaaaaaatg aacatttata tatctacaaa 5340

aatatggaga agagcaattt gaaagcctac tttctgaaga aaatggtggg atttttttt 5400

atcatgatta aatatcaaaa aattgcccta tgaaaacttt aaatctctaa aacatttgaa 5460

atactaccat atttgtgatt tattgagaat aaaaatccat tttgaaatgt aaaattttta 5520

tgatctgatt cagttttaag aaaacatgaa tgaactagaa gatattaaaa acatttgaca 5580

ttggtaagaa atattgatac tgatattgat ttttatatag gtatttattt cagaattgat 5640

attttgagaa aaatacatgt gagtcatttt ttctgtttct cttttctctt aacgattatc 5700

actgtaattc tgaatct 5717

<210> 125
<211> 1048

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 125

Met Ala Phe Pro Pro Arg Arg Arg Leu Arg Leu Gly Pro Arg Gly Leu
1 5 10 15

Pro Leu Leu Leu Ser Gly Leu Leu Leu Pro Leu Cys Arg Ala Phe Asn
20 25 30

Leu Asp Val Asp Ser Pro Ala Glu Tyr Ser Gly Pro Glu Gly Ser Tyr
35 40 45

Phe Gly Phe Ala Val Asp Phe Phe Val Pro Ser Ala Ser Ser Arg Met
50 55 60

Phe Leu Leu Val Gly Ala Pro Lys Ala Asn Thr Thr Gln Pro Gly Ile
65 70 75 80

Val Glu Gly Gly Gln Val Leu Lys Cys Asp Trp Ser Ser Thr Arg Arg
85 90 95

Cys Gln Pro Ile Glu Phe Asp Ala Thr Gly Asn Arg Asp Tyr Ala Lys
100 105 110

Asp Asp Pro Leu Glu Phe Lys Ser His Gln Trp Phe Gly Ala Ser Val
115 120 125

Arg Ser Lys Gln Asp Lys Ile Leu Ala Cys Ala Pro Leu Tyr His Trp
130 135 140

Arg Thr Glu Met Lys Gln Glu Arg Glu Pro Val Gly Thr Cys Phe Leu
145 150 155 160

Gln Asp Gly Thr Lys Thr Val Glu Tyr Ala Pro Cys Arg Ser Gln Asp
165 170 175

Ile Asp Ala Asp Gly Gln Gly Phe Cys Gln Gly Gly Phe Ser Ile Asp
180 185 190

Phe Thr Lys Ala Asp Arg Val Leu Leu Gly Gly Pro Gly Ser Phe Tyr
195 200 205

Trp Gln Gly Gln Leu Ile Ser Asp Gln Val Ala Glu Ile Val Ser Lys
210 215 220

Tyr Asp Pro Asn Val Tyr Ser Ile Lys Tyr Asn Asn Gln Leu Ala Thr
225 230 235 240

Arg Thr Ala Gln Ala Ile Phe Asp Asp Ser Tyr Leu Gly Tyr Ser Val
245 250 255

Ala Val Gly Asp Phe Asn Gly Asp Gly Ile Asp Asp Phe Val Ser Gly
260 265 270

Val Pro Arg Ala Ala Arg Thr Leu Gly Met Val Tyr Ile Tyr Asp Gly
275 280 285

Lys Asn Met Ser Ser Leu Tyr Asn Phe Thr Gly Glu Gln Met Ala Ala
290 295 300

Tyr Phe Gly Phe Ser Val Ala Ala Thr Asp Ile Asn Gly Asp Asp Tyr
305 310 315 320

Ala Asp Val Phe Ile Gly Ala Pro Leu Phe Met Asp Arg Gly Ser Asp
325 330 335

Gly Lys Leu Gln Glu Val Gly Gln Val Ser Val Ser Leu Gln Arg Ala
340 345 350

Ser Gly Asp Phe Gln Thr Thr Lys Leu Asn Gly Phe Glu Val Phe Ala
355 360 365

Arg Phe Gly Ser Ala Ile Ala Pro Leu Gly Asp Leu Asp Gln Asp Gly
370 375 380

Phe Asn Asp Ile Ala Ile Ala Ala Pro Tyr Gly Gly Glu Asp Lys Lys
385 390 395 400

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

Pro Ser Gln Ile Leu Glu Gly Gln Trp Ala Ala Arg Ser Met Pro Pro
420 425 430

Ser Phe Gly Tyr Ser Met Lys Gly Ala Thr Asp Ile Asp Lys Asn Gly
435 440 445

Tyr Pro Asp Leu Ile Val Gly Ala Phe Gly Val Asp Arg Ala Ile Leu
450 455 460

Tyr Arg Ala Arg Pro Val Ile Thr Val Asn Ala Gly Leu Glu Val Tyr
465 470 475 480

Pro Ser Ile Leu Asn Gln Asp Asn Lys Thr Cys Ser Leu Pro Gly Thr
485 490 495

Ala Leu Lys Val Ser Cys Phe Asn Val Arg Phe Cys Leu Lys Ala Asp
500 505 510

Gly Lys Gly Val Leu Pro Arg Lys Leu Asn Phe Gln Val Glu Leu Leu
515 520 525

Leu Asp Lys Leu Lys Gln Lys Gly Ala Ile Arg Arg Ala Leu Phe Leu
530 535 540

Tyr Ser Arg Ser Pro Ser His Ser Lys Asn Met Thr Ile Ser Arg Gly
545 550 555 560

Gly Leu Met Gln Cys Glu Glu Leu Ile Ala Tyr Leu Arg Asp Glu Ser
565 570 575

Glu Phe Arg Asp Lys Leu Thr Pro Ile Thr Ile Phe Met Glu Tyr Arg
580 585 590

Leu Asp Tyr Arg Thr Ala Ala Asp Thr Thr Gly Leu Gln Pro Ile Leu
595 600 605

Asn Gln Phe Thr Pro Ala Asn Ile Ser Arg Gln Ala His Ile Leu Leu
610 615 620

Asp Cys Gly Glu Asp Asn Val Cys Lys Pro Lys Leu Glu Val Ser Val
625 630 635 640

Asp Ser Asp Gln Lys Lys Ile Tyr Ile Gly Asp Asp Asn Pro Leu Thr
645 650 655

Leu Ile Val Lys Ala Gln Asn Gln Gly Glu Gly Ala Tyr Glu Ala Glu
660 665 670

Leu Ile Val Ser Ile Pro Leu Gln Ala Asp Phe Ile Gly Val Val Arg
675 680 685

Asn Asn Glu Ala Leu Ala Arg Leu Ser Cys Ala Phe Lys Thr Glu Asn
690 695 700

Gln Thr Arg Gln Val Val Cys Asp Leu Gly Asn Pro Met Lys Ala Gly
705 710 715 720

Thr Gln Leu Leu Ala Gly Leu Arg Phe Ser Val His Gln Gln Ser Glu
725 730 735

Met Asp Thr Ser Val Lys Phe Asp Leu Gln Ile Gln Ser Ser Asn Leu
740 745 750

Phe Asp Lys Val Ser Pro Val Val Ser His Lys Val Asp Leu Ala Val
755 760 765

Leu Ala Ala Val Glu Ile Arg Gly Val Ser Ser Pro Asp His Ile Phe
770 775 780

Leu Pro Ile Pro Asn Trp Glu His Lys Glu Asn Pro Glu Thr Glu Glu
785 790 795 800

Asp Val Gly Pro Val Val Gln His Ile Tyr Glu Leu Arg Asn Asn Gly
805 810 815

Pro Ser Ser Phe Ser Lys Ala Met Leu His Leu Gln Trp Pro Tyr Lys
820 825 830

Tyr Asn Asn Asn Thr Leu Leu Tyr Ile Leu His Tyr Asp Ile Asp Gly
835 840 845

Pro Met Asn Cys Thr Ser Asp Met Glu Ile Asn Pro Leu Arg Ile Lys
850 855 860

Ile Ser Ser Leu Gln Thr Thr Glu Lys Asn Asp Thr Val Ala Gly Gln
865 870 875 880

Gly Glu Arg Asp His Leu Ile Thr Lys Arg Asp Leu Ala Leu Ser Glu
885 890 895

Gly Asp Ile His Thr Leu Gly Cys Gly Val Ala Gln Cys Leu Lys Ile
900 905 910

Val Cys Gln Val Gly Arg Leu Asp Arg Gly Lys Ser Ala Ile Leu Tyr
915 920 925

Val Lys Ser Leu Leu Trp Thr Glu Thr Phe Met Asn Lys Glu Asn Gln
930 935 940

Asn His Ser Tyr Ser Leu Lys Ser Ser Ala Ser Phe Asn Val Ile Glu
945 950 955 960

Phe Pro Tyr Lys Asn Leu Pro Ile Glu Asp Ile Thr Asn Ser Thr Leu
965 970 975

Val Thr Thr Asn Val Thr Trp Gly Ile Gln Pro Ala Pro Met Pro Val
980 985 990

Pro Val Trp Val Ile Ile Leu Ala Val Leu Ala Gly Leu Leu Leu Leu
995 1000 1005

Ala Val Leu Val Phe Val Met Tyr Arg Met Gly Phe Phe Lys Arg
    1010 1015 1020

Val Arg Pro Pro Gln Glu Glu Gln Glu Arg Glu Gln Leu Gln Pro
    1025 1030 1035

His Glu Asn Gly Glu Gly Asn Ser Glu Thr
    1040 1045

<210> 126
<211> 2397
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 126
gcaagaactg aaacgaatgg ggattgaact gctttgcctg ttctttctat ttctaggaag 60

gaatgatcac gtacaaggtg gctgtgccct gggaggtgca gaaacctgtg aagactgcct 120

gcttattgga cctcagtgtg cctggtgtgc tcaggagaat tttactcatc catctggagt 180

tggcgaaagg tgtgataccc cagcaaacct tttagctaaa ggatgtcaat taaacttcat 240

cgaaaaccct gtctcccaag tagaaatact taaaaataag cctctcagtg taggcagaca 300

gaaaaatagt tctgacattg ttcagattgc gcctcaaagc ttgatcctta agttgagacc 360

aggtggtgcg cagactctgc aggtgcatgt ccgccagact gaggactacc cggtggattt 420

gtattacctc atggacctct ccgcctccat ggatgacgac ctcaacacaa taaaggagct 480

gggctcccgg ctttccaaag agatgtctaa attaaccagc aactttagac tgggcttcgg 540

atcttttgtg gaaaaacctg tatccccttt cgtgaaaaca acaccagaag aaattgccaa 600

cccttgcagt agtattccat acttctgttt acctacattt ggattcaagc acattttgcc 660

attgacaaat gatgctgaaa gattcaatga aattgtgaag aatcagaaaa tttctgctaa 720

tattgacaca cccgaaggtg gatttgatgc aattatgcaa gctgctgtgt gtaaggaaaa 780

aattggctgg cggaatgact ccctccacct cctggtcttt gtgagtgatg ctgattctca 840

ttttggaatg gacagcaaac tagcaggcat cgtcattcct aatgacgggc tctgtcactt 900

ggacagcaag aatgaatact ccatgtcaac tgtcttggaa tatccaacaa ttggacaact 960

cattgataaa ctggtacaaa acaacgtgtt attgatcttc gctgtaaccc aagaacaagt 1020

tcatttatat gagaattacg caaaacttat tcctggagct acagtaggtc tacttcagaa 1080

ggactccgga aacattctcc agctgatcat ctcagcttat gaagaactgc ggtctgaggt 1140

ggaactggaa gtattaggag acactgaagg actcaacttg tcatttacag ccatctgtaa 1200

caacggtacc ctcttccaac accaaaagaa atgctctcac atgaaagtgg gagacacagc 1260

ttccttcagc gtgactgtga atatcccaca ctgcgagaga agaagcaggc acattatcat 1320

aaagcctgtg gggctggggg atgccctgga attacttgtc agcccagaat gcaactgcga 1380

ctgtcagaaa gaagtggaag tgaacagctc caaatgtcac cacgggaacg gctctttcca 1440

gtgtggggtg tgtgcctgcc accctggcca catggggcct cgctgtgagt gtggcgagga 1500

catgctgagc acagattcct gcaaggaggc cccagatcat ccctcctgca gcggaagggg 1560

tgactgctac tgtgggcagt gtatctgcca cttgtctccc tatggaaaca tttatgggcc 1620

ttattgccag tgtgacaatt tctcctgcgt gagacacaaa gggctgctct gcggaggtaa 1680

cggcgactgt gactgtggtg aatgtgtgtg caggagcggc tggactggcg agtactgcaa 1740

ctgcaccacc agcacggact cctgcgtctc tgaagatgga gtgctctgca gcgggcgcgg 1800

ggactgtgtt tgtggcaagt gtgtttgcac aaaccctgga gcctcaggac caacctgtga 1860

acgatgtcct acctgtggtg acccctgtaa ctctaaacgg agctgcattg agtgccacct 1920

gtcagcagct ggccaagccc gagaagaatg tgtggacaag tgcaaactag ctggtgcgac 1980

catcagtgaa gaagaagatt tctcaaagga tggttctgtt tcctgctctc tgcaaggaga 2040

aaatgaatgt cttattacat tcctaataac tacagataat gaggggaaaa ccatcattca 2100

cagcatcaat gaaaaagatt gtccgaagcc tccaaacatt cccatgatca tgttaggggt 2160

ttccctggct attcttctca tcggggttgt cctactgtgc atctggaagc tactggtgtc 2220

atttcatgat cgtaaagaag ttgccaaatt tgaagcagaa cgatcaaaag ccaagtggca 2280

aacgggaacc aatccactct acagaggatc cacaagtact tttaaaaatg taacttataa 2340

acacagggaa aaacaaaagg tagacctttc cacagattgc tagaactact ttatgca 2397

<210> 127
<211> 788
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 127

Met Gly Ile Glu Leu Leu Cys Leu Phe Phe Leu Phe Leu Gly Arg Asn
1 5 10 15

Asp His Val Gln Gly Gly Cys Ala Leu Gly Gly Ala Glu Thr Cys Glu
20 25 30

Asp Cys Leu Leu Ile Gly Pro Gln Cys Ala Trp Cys Ala Gln Glu Asn
35 40 45

Phe Thr His Pro Ser Gly Val Gly Glu Arg Cys Asp Thr Pro Ala Asn
50 55 60

Leu Leu Ala Lys Gly Cys Gln Leu Asn Phe Ile Glu Asn Pro Val Ser
65 70 75 80

Gln Val Glu Ile Leu Lys Asn Lys Pro Leu Ser Val Gly Arg Gln Lys

85 90 95

Asn Ser Ser Asp Ile Val Gln Ile Ala Pro Gln Ser Leu Ile Leu Lys
100 105 110

Leu Arg Pro Gly Gly Ala Gln Thr Leu Gln Val His Val Arg Gln Thr
115 120 125

Glu Asp Tyr Pro Val Asp Leu Tyr Tyr Leu Met Asp Leu Ser Ala Ser
130 135 140

Met Asp Asp Asp Leu Asn Thr Ile Lys Glu Leu Gly Ser Arg Leu Ser
145 150 155 160

Lys Glu Met Ser Lys Leu Thr Ser Asn Phe Arg Leu Gly Phe Gly Ser
165 170 175

Phe Val Glu Lys Pro Val Ser Pro Phe Val Lys Thr Thr Pro Glu Glu
180 185 190

Ile Ala Asn Pro Cys Ser Ser Ile Pro Tyr Phe Cys Leu Pro Thr Phe
195 200 205

Gly Phe Lys His Ile Leu Pro Leu Thr Asn Asp Ala Glu Arg Phe Asn
210 215 220

Glu Ile Val Lys Asn Gln Lys Ile Ser Ala Asn Ile Asp Thr Pro Glu
225 230 235 240

Gly Gly Phe Asp Ala Ile Met Gln Ala Ala Val Cys Lys Glu Lys Ile
245 250 255

Gly Trp Arg Asn Asp Ser Leu His Leu Leu Val Phe Val Ser Asp Ala
260 265 270

Asp Ser His Phe Gly Met Asp Ser Lys Leu Ala Gly Ile Val Ile Pro
275 280 285

Asn Asp Gly Leu Cys His Leu Asp Ser Lys Asn Glu Tyr Ser Met Ser
290 295 300

Thr Val Leu Glu Tyr Pro Thr Ile Gly Gln Leu Ile Asp Lys Leu Val
305 310 315 320

Gln Asn Asn Val Leu Leu Ile Phe Ala Val Thr Gln Glu Gln Val His
325 330 335

Leu Tyr Glu Asn Tyr Ala Lys Leu Ile Pro Gly Ala Thr Val Gly Leu

340 345 350

Leu Gln Lys Asp Ser Gly Asn Ile Leu Gln Leu Ile Ile Ser Ala Tyr
355 360 365

Glu Glu Leu Arg Ser Glu Val Glu Leu Glu Val Leu Gly Asp Thr Glu
370 375 380

Gly Leu Asn Leu Ser Phe Thr Ala Ile Cys Asn Asn Gly Thr Leu Phe
385 390 395 400

Gln His Gln Lys Lys Cys Ser His Met Lys Val Gly Asp Thr Ala Ser
405 410 415

Phe Ser Val Thr Val Asn Ile Pro His Cys Glu Arg Arg Ser Arg His
420 425 430

Ile Ile Ile Lys Pro Val Gly Leu Gly Asp Ala Leu Glu Leu Leu Val
435 440 445

Ser Pro Glu Cys Asn Cys Asp Cys Gln Lys Glu Val Glu Val Asn Ser
450 455 460

Ser Lys Cys His His Gly Asn Gly Ser Phe Gln Cys Gly Val Cys Ala
465 470 475 480

Cys His Pro Gly His Met Gly Pro Arg Cys Glu Cys Gly Glu Asp Met
485 490 495

Leu Ser Thr Asp Ser Cys Lys Glu Ala Pro Asp His Pro Ser Cys Ser
500 505 510

Gly Arg Gly Asp Cys Tyr Cys Gly Gln Cys Ile Cys His Leu Ser Pro
515 520 525

Tyr Gly Asn Ile Tyr Gly Pro Tyr Cys Gln Cys Asp Asn Phe Ser Cys
530 535 540

Val Arg His Lys Gly Leu Leu Cys Gly Gly Asn Gly Asp Cys Asp Cys
545 550 555 560

Gly Glu Cys Val Cys Arg Ser Gly Trp Thr Gly Glu Tyr Cys Asn Cys
565 570 575

Thr Thr Ser Thr Asp Ser Cys Val Ser Glu Asp Gly Val Leu Cys Ser
580 585 590

Gly Arg Gly Asp Cys Val Cys Gly Lys Cys Val Cys Thr Asn Pro Gly

595 600 605

Ala Ser Gly Pro Thr Cys Glu Arg Cys Pro Thr Cys Gly Asp Pro Cys
610 615 620

Asn Ser Lys Arg Ser Cys Ile Glu Cys His Leu Ser Ala Ala Gly Gln
625 630 635 640

Ala Arg Glu Glu Cys Val Asp Lys Cys Lys Leu Ala Gly Ala Thr Ile
645 650 655

Ser Glu Glu Glu Asp Phe Ser Lys Asp Gly Ser Val Ser Cys Ser Leu
660 665 670

Gln Gly Glu Asn Glu Cys Leu Ile Thr Phe Leu Ile Thr Thr Asp Asn
675 680 685

Glu Gly Lys Thr Ile Ile His Ser Ile Asn Glu Lys Asp Cys Pro Lys
690 695 700

Pro Pro Asn Ile Pro Met Ile Met Leu Gly Val Ser Leu Ala Ile Leu
705 710 715 720

Leu Ile Gly Val Val Leu Leu Cys Ile Trp Lys Leu Leu Val Ser Phe
725 730 735

His Asp Arg Lys Glu Val Ala Lys Phe Glu Ala Glu Arg Ser Lys Ala
740 745 750

Lys Trp Gln Thr Gly Thr Asn Pro Leu Tyr Arg Gly Ser Thr Ser Thr
755 760 765

Phe Lys Asn Val Thr Tyr Lys His Arg Glu Lys Gln Lys Val Asp Leu
770 775 780

Ser Thr Asp Cys
785

<210> 128
<211> 3036
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 128
cgaccagcag accagacagt cacagcagcc ttgacaaaac gttcctggaa ctcaagcact 60

tctccacaga ggaggacaga gcagacagca gagaccatgg agtctccctc ggcccctccc 120

cacagatggt gcatcccctg gcagaggctc ctgctcacag cctcacttct aaccttctgg 180

aacccgccca ccactgccaa gctcactatt gaatccacgc cgttcaatgt cgcagagggg 240

aaggaggtgc ttctacttgt ccacaatctg ccccagcatc tttttggcta cagctggtac 300

aaaggtgaaa gagtggatgg caaccgtcaa attataggat atgtaatagg aactcaacaa 360

gctaccccag ggcccgcata cagtggtcga gagataatat accccaatgc atccctgctg 420

atccagaaca tcatccagaa tgacacagga ttctacaccc tacacgtcat aaagtcagat 480

cttgtgaatg aagaagcaac tggccagttc cgggtatacc cggagctgcc caagccctcc 540

atctccagca acaactccaa acccgtggag gacaaggatg ctgtggcctt cacctgtgaa 600

cctgagactc aggacgcaac ctacctgtgg tgggtaaaca atcagagcct cccggtcagt 660

cccaggctgc agctgtccaa tggcaacagg accctcactc tattcaatgt cacaagaaat 720

gacacagcaa gctacaaatg tgaaacccag aacccagtga gtgccaggcg cagtgattca 780

gtcatcctga atgtcctcta tggcccggat gcccccacca tttcccctct aaacacatct 840

tacagatcag gggaaaatct gaacctctcc tgccatgcag cctctaaccc acctgcacag 900

tactcttggt ttgtcaatgg gactttccag caatccaccc aagagctctt tatccccaac 960

atcactgtga ataatagtgg atcctatacg tgccaagccc ataactcaga cactggcctc 1020

aataggacca cagtcacgac gatcacagtc tatgcagagc cacccaaacc cttcatcacc 1080

agcaacaact ccaaccccgt ggaggatgag gatgctgtag ccttaacctg tgaacctgag 1140

attcagaaca caacctacct gtggtgggta aataatcaga gcctcccggt cagtcccagg 1200

ctgcagctgt ccaatgacaa caggaccctc actctactca gtgtcacaag gaatgatgta 1260

ggaccctatg agtgtggaat ccagaacgaa ttaagtgttg accacagcga cccagtcatc 1320

ctgaatgtcc tctatggccc agacgacccc accatttccc cctcatacac ctattaccgt 1380

ccaggggtga acctcagcct ctcctgccat gcagcctcta acccacctgc acagtattct 1440

tggctgattg atgggaacat ccagcaacac acacaagagc tctttatctc caacatcact 1500

gagaagaaca gcggactcta tacctgccag gccaataact cagccagtgg ccacagcagg 1560

actacagtca agacaatcac agtctctgcg gagctgccca agccctccat ctccagcaac 1620

aactccaaac ccgtggagga caaggatgct gtggccttca cctgtgaacc tgaggctcag 1680

aacacaacct acctgtggtg ggtaaatggt cagagcctcc cagtcagtcc caggctgcag 1740

ctgtccaatg gcaacaggac cctcactcta ttcaatgtca caagaaatga cgcaagagcc 1800

tatgtatgtg gaatccagaa ctcagtgagt gcaaaccgca gtgacccagt caccctggat 1860

gtcctctatg ggccggacac ccccatcatt tcccccccag actcgtctta cctttcggga 1920

gcgaacctca acctctcctg ccactcggcc tctaacccat ccccgcagta ttcttggcgt 1980

atcaatggga taccgcagca acacacacaa gttctcttta tcgccaaaat cacgccaaat 2040

aataacggga cctatgcctg ttttgtctct aacttggcta ctggccgcaa taattccata 2100

gtcaagagca tcacagtctc tgcatctgga acttctcctg gtctctcagc tggggccact 2160

gtcggcatca tgattggagt gctggttggg gttgctctga tatagcagcc ctggtgtagt 2220

ttcttcattt caggaagact gacagttgtt ttgcttcttc cttaaagcat ttgcaacagc 2280

tacagtctaa aattgcttct ttaccaagga tatttacaga aaagactctg accagagatc 2340

gagaccatcc tagccaacat cgtgaaaccc catctctact aaaaatacaa aaatgagctg 2400

ggcttggtgg cgcgcacctg tagtcccagt tactcgggag gctgaggcag gagaatcgct 2460

tgaacccggg aggtggagat tgcagtgagc ccagatcgca ccactgcact ccagtctggc 2520

aacagagcaa gactccatct caaaaagaaa agaaaagaag actctgacct gtactcttga 2580

atacaagttt ctgataccac tgcactgtct gagaatttcc aaaactttaa tgaactaact 2640

gacagcttca tgaaactgtc caccaagatc aagcagagaa aataattaat ttcatgggac 2700

taaatgaact aatgaggata atattttcat aatttttat ttgaaatttt gctgattctt 2760

taaatgtctt gtttcccaga tttcaggaaa ctttttttct tttaagctat ccacagctta 2820

cagcaatttg ataaaatata cttttgtgaa caaaaattga gacatttaca ttttctccct 2880

atgtggtcgc tccagacttg ggaaactatt catgaatatt tatattgtat ggtaatatag 2940

ttattgcaca agttcaataa aaatctgctc tttgtatgac agaatacatt tgaaaacatt 3000

ggttatatta ccaagacttt gactagaatg tcgtat 3036

<210> 129
<211> 702
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 129

Met Glu Ser Pro Ser Ala Pro Pro His Arg Trp Cys Ile Pro Trp Gln
1 5 10 15

Arg Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Pro Pro Thr
20 25 30

Thr Ala Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly
35 40 45

Lys Glu Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln His Leu Phe Gly
50 55 60

Tyr Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Ile
65 70 75 80

Gly Tyr Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser
85 90 95

Gly Arg Glu Ile Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Ile

100 105 110

Ile Gln Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu His Val Ile Lys Ser Asp
115 120 125

Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe Arg Val Tyr Pro Glu Leu
130 135 140

Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Lys Pro Val Glu Asp Lys
145 150 155 160

Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Ala Thr Tyr
165 170 175

Leu Trp Trp Val Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln
180 185 190

Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn Val Thr Arg Asn
195 200 205

Asp Thr Ala Ser Tyr Lys Cys Glu Thr Gln Asn Pro Val Ser Ala Arg
210 215 220

Arg Ser Asp Ser Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Ala Pro
225 230 235 240

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

Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe
260 265 270

Val Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn
275 280 285

Ile Thr Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys Gln Ala His Asn Ser
290 295 300

Asp Thr Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Thr Ile Thr Val Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Pro Pro Lys Pro Phe Ile Thr Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu
325 330 335

Asp Glu Asp Ala Val Ala Leu Thr Cys Glu Pro Glu Ile Gln Asn Thr
340 345 350

Thr Tyr Leu Trp Trp Val Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg

355 360 365

Leu Gln Leu Ser Asn Asp Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr
370 375 380

Arg Asn Asp Val Gly Pro Tyr Glu Cys Gly Ile Gln Asn Glu Leu Ser
385 390 395 400

Val Asp His Ser Asp Pro Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp
405 410 415

Asp Pro Thr Ile Ser Pro Ser Tyr Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Val Asn
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser
435 440 445

Trp Leu Ile Asp Gly Asn Ile Gln Gln His Thr Gln Glu Leu Phe Ile
450 455 460

Ser Asn Ile Thr Glu Lys Asn Ser Gly Leu Tyr Thr Cys Gln Ala Asn
465 470 475 480

Asn Ser Ala Ser Gly His Ser Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Thr Val
485 490 495

Ser Ala Glu Leu Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Lys Pro
500 505 510

Val Glu Asp Lys Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Ala Gln
515 520 525

Asn Thr Thr Tyr Leu Trp Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser
530 535 540

Pro Arg Leu Gln Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn
545 550 555 560

Val Thr Arg Asn Asp Ala Arg Ala Tyr Val Cys Gly Ile Gln Asn Ser
565 570 575

Val Ser Ala Asn Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asp Val Leu Tyr Gly
580 585 590

Pro Asp Thr Pro Ile Ile Ser Pro Pro Asp Ser Ser Tyr Leu Ser Gly
595 600 605

Ala Asn Leu Asn Leu Ser Cys His Ser Ala Ser Asn Pro Ser Pro Gln

610 615 620

Tyr Ser Trp Arg Ile Asn Gly Ile Pro Gln Gln His Thr Gln Val Leu
625 630 635 640

Phe Ile Ala Lys Ile Thr Pro Asn Asn Asn Gly Thr Tyr Ala Cys Phe
645 650 655

Val Ser Asn Leu Ala Thr Gly Arg Asn Asn Ser Ile Val Lys Ser Ile
660 665 670

Thr Val Ser Ala Ser Gly Thr Ser Pro Gly Leu Ser Ala Gly Ala Thr
675 680 685

Val Gly Ile Met Ile Gly Val Leu Val Gly Val Ala Leu Ile
690 695 700

<210> 130
<211> 90
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 130
ttggctttgg tcttcaagta gccaaagcga tgaaatatct tgcaagcaaa aagtttgtcc 60

acagagactt ggctgcaaga aactgtatgt 90

<210> 131
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 131

Lys Ala Met Lys Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Phe Val His Arg Asp Leu
1 5 10 15

Ala Ala Arg Asn Cys Met
20

<210> 132
<211> 1804
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 132
cgctccacct ctcaagcagc cagcgcctgc ctgaatctgt tctgccccct ccccacccat 60

ttcaccacca ccatgacacc gggcacccag tctcctttct tcctgctgct gctcctcaca 120

gtgcttacag ttgttacagg ttctggtcat gcaagctcta ccccaggtgg agaaaaggag 180

acttcggcta cccagagaag ttcagtgccc agctctactg agaagaatgc tgtgagtatg 240

accagcagcg tactctccag ccacagcccc ggttcaggct cctccaccac tcagggacag 300

gatgtcactc tggccccggc cacggaacca gcttcaggtt cagctgccac ctggggacag 360

gatgtcacct cggtcccagt caccaggcca gccctgggct ccaccacccc gccagcccac 420

gatgtcacct cagccccgga caacaagcca gccccgggct ccaccgcccc cccagcccac 480

ggtgtcacct cggccccgga caccaggccg gccccgggct ccaccgcccc cccagcccat 540

ggtgtcacct cggccccgga caacaggccc gccttgggct ccaccgcccc tccagtccac 600

aatgtcacct cggcctcagg ctctgcatca ggctcagctt ctactctggt gcacaacggc 660

acctctgcca gggctaccac aaccccagcc agcaagagca ctccattctc aattcccagc 720

caccactctg atactcctac cacccttgcc agccatagca ccaagactga tgccagtagc 780

actcaccata gcacggtacc tcctctcacc tcctccaatc acagcacttc tccccagttg 840

tctactgggg tctctttctt tttcctgtct tttcacattt caaacctcca gtttaattcc 900

tctctggaag atcccagcac cgactactac caagagctgc agagagacat ttctgaaatg 960

tttttgcaga tttataaaca agggggtttt ctgggcctct ccaatattaa gttcaggcca 1020

ggatctgtgg tggtacaatt gactctggcc ttccgagaag gtaccatcaa tgtccacgac 1080

gtggagacac agttcaatca gtataaaacg gaagcagcct ctcgatataa cctgacgatc 1140

tcagacgtca gcgtgagtga tgtgccattt cctttctctg cccagtctgg ggctggggtg 1200

ccaggctggg gcatcgcgct gctggtgctg gtctgtgttc tggttgcgct ggccattgtc 1260

tatctcattg ccttggctgt ctgtcagtgc cgccgaaaga actacgggca gctggacatc 1320

tttccagccc gggataccta ccatcctatg agcgagtacc ccacctacca cacccatggg 1380

cgctatgtgc cccctagcag taccgatcgt agcccctatg agaaggtttc tgcaggtaat 1440

ggtggcagca gcctctctta cacaaaccca gcagtggcag ccacttctgc caacttgtag 1500

gggcacgtcg cccgctgagc tgagtggcca gccagtgcca ttccactcca ctcaggttct 1560

tcagggccag agcccctgca ccctgtttgg gctggtgagc tgggagttca ggtgggctgc 1620

tcacaccgtc cttcagaggc cccaccaatt tctcggacac ttctcagtgt gtggaagctc 1680

atgtgggccc ctgaggctca tgcctgggaa gtgttgtggt gggggctccc aggaggactg 1740

gcccagagag ccctgagata gcggggatcc tgaactggac tgaataaaac gtggtctccc 1800

actg 1804

<210> 133
<211> 475
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 133

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr
1 5 10 15

Val Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly
20 25 30

Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser
35 40 45

Thr Glu Lys Asn Ala Val Ser Met Thr Ser Ser Val Leu Ser Ser His
50 55 60

Ser Pro Gly Ser Gly Ser Ser Thr Thr Gln Gly Gln Asp Val Thr Leu
65 70 75 80

Ala Pro Ala Thr Glu Pro Ala Ser Gly Ser Ala Ala Thr Trp Gly Gln
85 90 95

Asp Val Thr Ser Val Pro Val Thr Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Thr
100 105 110

Pro Pro Ala His Asp Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Lys Pro Ala Pro
115 120 125

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
130 135 140

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
145 150 155 160

Ala Pro Asp Asn Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val His
165 170 175

Asn Val Thr Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Thr Leu
180 185 190

Val His Asn Gly Thr Ser Ala Arg Ala Thr Thr Thr Pro Ala Ser Lys
195 200 205

Ser Thr Pro Phe Ser Ile Pro Ser His His Ser Asp Thr Pro Thr Thr
210 215 220

Leu Ala Ser His Ser Thr Lys Thr Asp Ala Ser Ser Thr His His Ser
225 230 235 240

Thr Val Pro Pro Leu Thr Ser Ser Asn His Ser Thr Ser Pro Gln Leu
245 250 255

Ser Thr Gly Val Ser Phe Phe Phe Leu Ser Phe His Ile Ser Asn Leu
260 265 270

Gln Phe Asn Ser Ser Leu Glu Asp Pro Ser Thr Asp Tyr Tyr Gln Glu
275 280 285

Leu Gln Arg Asp Ile Ser Glu Met Phe Leu Gln Ile Tyr Lys Gln Gly
290 295 300

Gly Phe Leu Gly Leu Ser Asn Ile Lys Phe Arg Pro Gly Ser Val Val
305 310 315 320

Val Gln Leu Thr Leu Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ile Asn Val His Asp
325 330 335

Val Glu Thr Gln Phe Asn Gln Tyr Lys Thr Glu Ala Ala Ser Arg Tyr
340 345 350

Asn Leu Thr Ile Ser Asp Val Ser Val Ser Asp Val Pro Phe Pro Phe
355 360 365

Ser Ala Gln Ser Gly Ala Gly Val Pro Gly Trp Gly Ile Ala Leu Leu
370 375 380

Val Leu Val Cys Val Leu Val Ala Leu Ala Ile Val Tyr Leu Ile Ala
385 390 395 400

Leu Ala Val Cys Gln Cys Arg Arg Lys Asn Tyr Gly Gln Leu Asp Ile
405 410 415

Phe Pro Ala Arg Asp Thr Tyr His Pro Met Ser Glu Tyr Pro Thr Tyr
420 425 430

His Thr His Gly Arg Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser Pro
435 440 445

Tyr Glu Lys Val Ser Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr
450 455 460

Asn Pro Ala Val Ala Ala Thr Ser Ala Asn Leu
465 470 475

<210> 134
<211> 1552
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 134
gcccgtacac accgtgtgct gggacacccc acagtcagcc gcatggctcc cctgtgcccc 60

agcccctggc tccctctgtt gatcccggcc cctgctccag gcctcactgt gcaactgctg 120

ctgtcactgc tgcttctgat gcctgtccat ccccagaggt tgccccggat gcaggaggat 180

tccccccttgg gaggaggctc ttctggggaa gatgacccac tgggcgagga ggatctgccc 240

agtgaagagg attcacccag agaggaggat ccacccggag aggaggatct acctggagag 300

gaggatctac ctggagagga ggatctacct gaagttaagc ctaaatcaga agaagagggc 360

tccctgaagt tagaggatct acctactgtt gaggctcctg gagatcctca agaaccccag 420

aataatgccc acagggacaa agaaggggat gaccagagtc attggcgcta tggaggcgac 480

ccgccctggc cccgggtgtc cccagcctgc gcgggccgct tccagtcccc ggtggatatc 540

cgcccccagc tcgccgcctt ctgcccggcc ctgcgccccc tggaactcct gggcttccag 600

ctcccgccgc tcccagaact gcgcctgcgc aacaatggcc acagtgtgca actgaccctg 660

cctcctgggc tagagatggc tctgggtccc gggcgggagt accgggctct gcagctgcat 720

ctgcactggg gggctgcagg tcgtccgggc tcggagcaca ctgtggaagg ccaccgtttc 780

cctgccgaga tccacgtggt tcacctcagc accgcctttg ccagagttga cgaggccttg 840

gggcgcccgg gaggcctggc cgtgttggcc gcctttctgg aggagggccc ggaagaaaac 900

agtgcctatg agcagttgct gtctcgcttg gaagaaatcg ctgaggaagg ctcagagact 960

caggtcccag gactggacat atctgcactc ctgccctctg acttcagccg ctacttccaa 1020

tatgaggggt ctctgactac accgccctgt gcccagggtg tcatctggac tgtgtttaac 1080

cagacagtga tgctgagtgc taagcagctc cacaccctct ctgacaccct gtggggacct 1140

ggtgactctc ggctacagct gaacttccga gcgacgcagc ctttgaatgg gcgagtgatt 1200

gaggcctcct tccctgctgg agtggacagc agtcctcggg ctgctgagcc agtccagctg 1260

aattcctgcc tggctgctgg tgacatccta gccctggttt ttggcctcct ttttgctgtc 1320

accagcgtcg cgttccttgt gcagatgaga aggcagcaca gaaggggaac caaagggggt 1380

gtgagctacc gcccagcaga ggtagccgag actggagcct agaggctgga tcttggagaa 1440

tgtgagaagc cagccagagg catctgaggg ggagccggta actgtcctgt cctgctcatt 1500

atgccacttc cttttaactg ccaagaaatt ttttaaaata aatatttata at 1552

<210> 135
<211> 459
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 135

Met Ala Pro Leu Cys Pro Ser Pro Trp Leu Pro Leu Leu Ile Pro Ala
1 5 10 15

Pro Ala Pro Gly Leu Thr Val Gln Leu Leu Leu Ser Leu Leu Leu Leu
20 25 30

Met Pro Val His Pro Gln Arg Leu Pro Arg Met Gln Glu Asp Ser Pro

35 40 45

Leu Gly Gly Gly Ser Ser Gly Glu Asp Asp Pro Leu Gly Glu Glu Asp
50 55 60

Leu Pro Ser Glu Glu Asp Ser Pro Arg Glu Glu Asp Pro Pro Gly Glu
65 70 75 80

Glu Asp Leu Pro Gly Glu Glu Asp Leu Pro Gly Glu Glu Asp Leu Pro
85 90 95

Glu Val Lys Pro Lys Ser Glu Glu Glu Gly Ser Leu Lys Leu Glu Asp
100 105 110

Leu Pro Thr Val Glu Ala Pro Gly Asp Pro Gln Glu Pro Gln Asn Asn
115 120 125

Ala His Arg Asp Lys Glu Gly Asp Asp Gln Ser His Trp Arg Tyr Gly
130 135 140

Gly Asp Pro Pro Trp Pro Arg Val Ser Pro Ala Cys Ala Gly Arg Phe
145 150 155 160

Gln Ser Pro Val Asp Ile Arg Pro Gln Leu Ala Ala Phe Cys Pro Ala
165 170 175

Leu Arg Pro Leu Glu Leu Leu Gly Phe Gln Leu Pro Pro Leu Pro Glu
180 185 190

Leu Arg Leu Arg Asn Asn Gly His Ser Val Gln Leu Thr Leu Pro Pro
195 200 205

Gly Leu Glu Met Ala Leu Gly Pro Gly Arg Glu Tyr Arg Ala Leu Gln
210 215 220

Leu His Leu His Trp Gly Ala Ala Gly Arg Pro Gly Ser Glu His Thr
225 230 235 240

Val Glu Gly His Arg Phe Pro Ala Glu Ile His Val Val His Leu Ser
245 250 255

Thr Ala Phe Ala Arg Val Asp Glu Ala Leu Gly Arg Pro Gly Gly Leu
260 265 270

Ala Val Leu Ala Ala Phe Leu Glu Glu Gly Pro Glu Glu Asn Ser Ala
275 280 285

Tyr Glu Gln Leu Leu Ser Arg Leu Glu Glu Ile Ala Glu Glu Gly Ser

290 295 300

Glu Thr Gln Val Pro Gly Leu Asp Ile Ser Ala Leu Leu Pro Ser Asp
305 310 315 320

Phe Ser Arg Tyr Phe Gln Tyr Glu Gly Ser Leu Thr Thr Pro Pro Cys
325 330 335

Ala Gln Gly Val Ile Trp Thr Val Phe Asn Gln Thr Val Met Leu Ser
340 345 350

Ala Lys Gln Leu His Thr Leu Ser Asp Thr Leu Trp Gly Pro Gly Asp
355 360 365

Ser Arg Leu Gln Leu Asn Phe Arg Ala Thr Gln Pro Leu Asn Gly Arg
370 375 380

Val Ile Glu Ala Ser Phe Pro Ala Gly Val Asp Ser Ser Pro Arg Ala
385 390 395 400

Ala Glu Pro Val Gln Leu Asn Ser Cys Leu Ala Ala Gly Asp Ile Leu
405 410 415

Ala Leu Val Phe Gly Leu Leu Phe Ala Val Thr Ser Val Ala Phe Leu
420 425 430

Val Gln Met Arg Arg Gln His Arg Arg Gly Thr Lys Gly Gly Val Ser
435 440 445

Tyr Arg Pro Ala Glu Val Ala Glu Thr Gly Ala
450 455

<210> 136
<211> 1595
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 136
ccccggcgca gcgcggccgc agcagcctcc gccccccgca cggtgtgagc gcccgacgcg 60

gccgaggcgg ccggagtccc gagctagccc cggcggccgc cgccgcccag accggacgac 120

aggccacctc gtcggcgtcc gcccgagtcc ccgcctcgcc gccaacgcca caaccaccgc 180

gcacggcccc ctgactccgt ccagtattga tcgggagagc cggagcgagc tcttcgggga 240

gcagcgatgc gaccctccgg gacggccggg gcagcgctcc tggcgctgct ggctgcgctc 300

tgcccggcga gtcgggctct ggaggaaaag aaagtttgcc aaggcacgag taacaagctc 360

acgcagttgg gcacttttga agatcatttt ctcagcctcc agaggatgtt caataactgt 420

gaggtggtcc ttgggaattt ggaaattacc tatgtgcaga ggaattatga tctttccttc 480

ttaaagacca tccaggaggt ggctggttat gtcctcattg ccctcaacac agtggagcga 540

attcctttgg aaaacctgca gatcatcaga ggaaatatgt actacgaaaa ttcctatgcc 600

ttagcagtct tatctaacta tgatgcaaat aaaaccggac tgaaggagct gcccatgaga 660

aatttacagg aaatcctgca tggcgccgtg cggttcagca acaaccctgc cctgtgcaac 720

gtggagagca tccagtggcg ggacatagtc agcagtgact ttctcagcaa catgtcgatg 780

gacttccaga accacctggg cagctgccaa aagtgtgatc caagctgtcc caatgggagc 840

tgctggggtg caggagagga gaactgccag aaactgacca aaatcatctg tgcccagcag 900

tgctccgggc gctgccgtgg caagtccccc agtgactgct gccacaacca gtgtgctgca 960

ggctgcacag gcccccggga gagcgactgc ctggtctgcc gcaaattccg agacgaagcc 1020

acgtgcaagg acacctgccc cccactcatg ctctacaacc ccaccacgta ccagatggat 1080

gtgaaccccg agggcaaata cagctttggt gccacctgcg tgaagaagtg tccccgtaat 1140

tatgtggtga cagatcacgg ctcgtgcgtc cgagcctgtg gggccgacag ctatgagatg 1200

gaggaagacg gcgtccgcaa gtgtaagaag tgcgaagggc cttgccgcaa agtgtgtaac 1260

ggaataggta ttggtgaatt taaagactca ctctccataa atgctacgaa tattaaacac 1320

ttcaaaaact gcacctccat cagtggcgat ctccacatcc tgccggtggc atttaggggt 1380

gactccttca cacatactcc tcctctggat ccacaggaac tggatattct gaaaaccgta 1440

aaggaaatca caggtttgag ctgaattatc acatgaatat aaatgggaaa tcagtgtttt 1500

agagagagaa cttttcgaca tatttcctgt tcccttggaa taaaaacatt tcttctgaaa 1560

ttttaccgtt aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1595

<210> 137
<211> 405
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 137

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

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

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

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

Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys

65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His
290 295 300

Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu
305 310 315 320

Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val

325 330 335

Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn
340 345 350

Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp
355 360 365

Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr
370 375 380

Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu
385 390 395 400

Ile Thr Gly Leu Ser
405

<210> 138
<211> 1437
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 138
gcttcctcag acatgccgct gctgctactg ctgcccctgc tgtgggcagg ggccctggct 60

atggatccaa atttctggct gcaagtgcag gagtcagtga cggtacagga gggtttgtgc 120

gtcctcgtgc cctgcacttt cttccatccc ataccctact acgacaagaa ctccccagtt 180

catggttact ggttccggga aggagccatt atatccgggg actctccagt ggccacaaac 240

aagctagatc aagaagtaca ggaggagact cagggcagat tccgcctcct tggggatccc 300

agtaggaaca actgctccct gagcatcgta gacgccagga ggagggataa tggttcatac 360

ttctttcgga tggagagagg aagtaccaaa tacagttaca aatctcccca gctctctgtg 420

catgtgacag acttgaccca caggcccaaa atcctcatcc ctggcactct agaacccggc 480

cactccaaaa accttacctg ctctgtgtcc tgggcctgtg agcagggaac acccccgatc 540

ttctcctggt tgtcagctgc ccccacctcc ctgggcccca ggactactca ctcctcggtg 600

ctcataatca ccccacggcc ccaggaccac ggcaccaacc tgacctgtca ggtgaagttc 660

gctggagctg gtgtgactac ggagagaacc atccagctca acgtcaccta tgttccacag 720

aacccaacaa ctggtatctt tccaggagat ggctcaggga aacaagagac cagagcagga 780

ctggttcatg gggccattgg aggagctggt gttacagccc tgctcgctct ttgtctctgc 840

ctcatcttct tcatagtgaa gacccacagg aggaaagcag ccaggacagc agtgggcagc 900

aatgacaccc accctaccac agggtcagcc tccccgaaac accagaagaa ctccaagtta 960

catggcccca ctgaaacctc aagctgttca ggtgccgccc ctactgtgga gatggatgag 1020

gagctgcatt atgcttccct caactttcat gggatgaatc cttccaagga cacctccacc 1080

gaatactcag aggtcaggac ccagtgagga accctcaaga gcatcaggct cagctagaag 1140

atccacatcc tctacaggtc ggggaccaaa ggctgattct tggagattta actccccaca 1200

ggcaatgggt ttatagacat tatgtgagtt tcctgctata ttaacatcat cttgagactt 1260

tgcaagcaga gagtcgtgga atcaaatctg tgctctttca tttgctaagt gtatgatgtc 1320

acacaagctc cttaaccttc catgtctcca ttttcttctc tgtgaagtag gtataagaag 1380

tcctatctca tagggatgct gtgagcatta aataaaggta cacatggaaa acaccag 1437

<210> 139
<211> 364
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 139

Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
1 5 10 15

Met Asp Pro Asn Phe Trp Leu Gln Val Gln Glu Ser Val Thr Val Gln
20 25 30

Glu Gly Leu Cys Val Leu Val Pro Cys Thr Phe Phe His Pro Ile Pro
35 40 45

Tyr Tyr Asp Lys Asn Ser Pro Val His Gly Tyr Trp Phe Arg Glu Gly
50 55 60

Ala Ile Ile Ser Gly Asp Ser Pro Val Ala Thr Asn Lys Leu Asp Gln
65 70 75 80

Glu Val Gln Glu Glu Thr Gln Gly Arg Phe Arg Leu Leu Gly Asp Pro
85 90 95

Ser Arg Asn Asn Cys Ser Leu Ser Ile Val Asp Ala Arg Arg Arg Asp
100 105 110

Asn Gly Ser Tyr Phe Phe Arg Met Glu Arg Gly Ser Thr Lys Tyr Ser
115 120 125

Tyr Lys Ser Pro Gln Leu Ser Val His Val Thr Asp Leu Thr His Arg
130 135 140

Pro Lys Ile Leu Ile Pro Gly Thr Leu Glu Pro Gly His Ser Lys Asn
145 150 155 160

Leu Thr Cys Ser Val Ser Trp Ala Cys Glu Gln Gly Thr Pro Pro Ile
165 170 175

Phe Ser Trp Leu Ser Ala Ala Pro Thr Ser Leu Gly Pro Arg Thr Thr
180 185 190

His Ser Ser Val Leu Ile Ile Thr Pro Arg Pro Gln Asp His Gly Thr
195 200 205

Asn Leu Thr Cys Gln Val Lys Phe Ala Gly Ala Gly Val Thr Thr Glu
210 215 220

Arg Thr Ile Gln Leu Asn Val Thr Tyr Val Pro Gln Asn Pro Thr Thr
225 230 235 240

Gly Ile Phe Pro Gly Asp Gly Ser Gly Lys Gln Glu Thr Arg Ala Gly
245 250 255

Leu Val His Gly Ala Ile Gly Gly Ala Gly Val Thr Ala Leu Leu Ala
260 265 270

Leu Cys Leu Cys Leu Ile Phe Phe Ile Val Lys Thr His Arg Arg Lys
275 280 285

Ala Ala Arg Thr Ala Val Gly Ser Asn Asp Thr His Pro Thr Thr Gly
290 295 300

Ser Ala Ser Pro Lys His Gln Lys Asn Ser Lys Leu His Gly Pro Thr
305 310 315 320

Glu Thr Ser Ser Cys Ser Gly Ala Ala Pro Thr Val Glu Met Asp Glu
325 330 335

Glu Leu His Tyr Ala Ser Leu Asn Phe His Gly Met Asn Pro Ser Lys
340 345 350

Asp Thr Ser Thr Glu Tyr Ser Glu Val Arg Thr Gln
355 360

<210> 140
<211> 1968
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 140
aggcccctgc ctgccccagc atcccctgcg cgaagctggg tgccccggag agtctgacca 60

ccatgccacc tcctcgcctc ctcttcttcc tcctcttcct cacccccatg gaagtcaggc 120

ccgaggaacc tctagtggtg aaggtggaag agggagataa cgctgtgctg cagtgcctca 180

aggggacctc agatggcccc actcagcagc tgacctggtc tcgggagtcc ccgcttaaac 240

ccttcttaaa actcagcctg gggctgccag gcctgggaat ccacatgagg cccctggcca 300

tctggctttt catcttcaac gtctctcaac agatgggggg cttctacctg tgccagccgg 360

ggcccccctc tgagaaggcc tggcagcctg gctggacagt caatgtggag ggcagcgggg 420

agctgttccg gtggaatgtt tcggacctag gtggcctggg ctgtggcctg aagaacaggt 480

cctcagaggg ccccagctcc ccttccggga agctcatgag ccccaagctg tatgtgtggg 540

ccaaagaccg ccctgagatc tgggagggag agcctccgtg tctcccaccg agggacagcc 600

tgaaccagag cctcagccag gacctcacca tggcccctgg ctccacactc tggctgtcct 660

gtggggtacc ccctgactct gtgtccaggg gccccctctc ctggacccat gtgcacccca 720

aggggcctaa gtcattgctg agcctagagc tgaaggacga tcgcccggcc agagatatgt 780

gggtaatgga gacgggtctg ttgttgcccc gggccacagc tcaagacgct ggaaagtatt 840

attgtcaccg tggcaacctg accatgtcat tccacctgga gatcactgct cggccagtac 900

tatggcactg gctgctgagg actggtggct ggaaggtctc agctgtgact ttggcttatc 960

tgatcttctg cctgtgttcc cttgtgggca ttcttcatct tcaaagagcc ctggtcctga 1020

ggaggaaaag aaagcgaatg actgacccca ccaggagatt cttcaaagtg acgcctcccc 1080

caggaagcgg gccccagaac cagtacggga acgtgctgtc tctccccaca cccacctcag 1140

gcctcggacg cgcccagcgt tgggccgcag gcctgggggg cactgccccg tcttatggaa 1200

acccgagcag cgacgtccag gcggatggag ccttggggtc ccggagcccg ccgggagtgg 1260

gcccagaaga agaggaaggg gagggctatg aggaacctga cagtgaggag gactccgagt 1320

tctatgagaa cgactccaac cttgggcagg accagctctc ccaggatggc agcggctacg 1380

agaaccctga ggatgagccc ctgggtcctg aggatgaaga ctccttctcc aacgctgagt 1440

cttatgagaa cgaggatgaa gagctgaccc agccggtcgc caggacaatg gacttcctga 1500

gccctcatgg gtcagcctgg gaccccagcc gggaagcaac ctccctggca gggtcccagt 1560

cctatgagga tatgagagga atcctgtatg cagcccccca gctccgctcc attcggggcc 1620

agcctggacc caatcatgag gaagatgcag actcttatga gaacatggat aatcccgatg 1680

ggccagaccc agcctgggga ggagggggcc gcatgggcac ctggagcacc aggtgatcct 1740

caggtggcca gcctggatct cctcaagtcc ccaagattca cacctgactc tgaaatctga 1800

agacctcgag cagatgatgc caacctctgg agcaatgttg cttaggatgt gtgcatgtgt 1860

gtaagtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtat acatgccagt gacacttcca gtccccttttg 1920

tattccttaa ataaactcaa tgagctcttc caatcctaaa aaaaaaaa 1968

<210> 141
<211> 557
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 141

Met Pro Pro Pro Arg Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Leu Thr Pro Met
1 5 10 15

Glu Val Arg Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Lys Val Glu Glu Gly Asp
20 25 30

Asn Ala Val Leu Gln Cys Leu Lys Gly Thr Ser Asp Gly Pro Thr Gln
35 40 45

Gln Leu Thr Trp Ser Arg Glu Ser Pro Leu Lys Pro Phe Leu Lys Leu
50 55 60

Ser Leu Gly Leu Pro Gly Leu Gly Ile His Met Arg Pro Leu Ala Ile
65 70 75 80

Trp Leu Phe Ile Phe Asn Val Ser Gln Gln Met Gly Gly Phe Tyr Leu
85 90 95

Cys Gln Pro Gly Pro Pro Ser Glu Lys Ala Trp Gln Pro Gly Trp Thr
100 105 110

Val Asn Val Glu Gly Ser Gly Glu Leu Phe Arg Trp Asn Val Ser Asp
115 120 125

Leu Gly Gly Leu Gly Cys Gly Leu Lys Asn Arg Ser Ser Glu Gly Pro
130 135 140

Ser Ser Pro Ser Gly Lys Leu Met Ser Pro Lys Leu Tyr Val Trp Ala
145 150 155 160

Lys Asp Arg Pro Glu Ile Trp Glu Gly Glu Pro Pro Cys Leu Pro Pro
165 170 175

Arg Asp Ser Leu Asn Gln Ser Leu Ser Gln Asp Leu Thr Met Ala Pro
180 185 190

Gly Ser Thr Leu Trp Leu Ser Cys Gly Val Pro Pro Asp Ser Val Ser
195 200 205

Arg Gly Pro Leu Ser Trp Thr His Val His Pro Lys Gly Pro Lys Ser
210 215 220

Leu Leu Ser Leu Glu Leu Lys Asp Asp Arg Pro Ala Arg Asp Met Trp
225 230 235 240

Val Met Glu Thr Gly Leu Leu Leu Pro Arg Ala Thr Ala Gln Asp Ala
245 250 255

Gly Lys Tyr Tyr Cys His Arg Gly Asn Leu Thr Met Ser Phe His Leu
260 265 270

Glu Ile Thr Ala Arg Pro Val Leu Trp His Trp Leu Leu Arg Thr Gly
275 280 285

Gly Trp Lys Val Ser Ala Val Thr Leu Ala Tyr Leu Ile Phe Cys Leu
290 295 300

Cys Ser Leu Val Gly Ile Leu His Leu Gln Arg Ala Leu Val Leu Arg
305 310 315 320

Arg Lys Arg Lys Arg Met Thr Asp Pro Thr Arg Arg Phe Phe Lys Val
325 330 335

Thr Pro Pro Pro Gly Ser Gly Pro Gln Asn Gln Tyr Gly Asn Val Leu
340 345 350

Ser Leu Pro Thr Pro Thr Ser Gly Leu Gly Arg Ala Gln Arg Trp Ala
355 360 365

Ala Gly Leu Gly Gly Thr Ala Pro Ser Tyr Gly Asn Pro Ser Ser Asp
370 375 380

Val Gln Ala Asp Gly Ala Leu Gly Ser Arg Ser Pro Pro Gly Val Gly
385 390 395 400

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Glu Gly Tyr Glu Glu Pro Asp Ser Glu Glu
405 410 415

Asp Ser Glu Phe Tyr Glu Asn Asp Ser Asn Leu Gly Gln Asp Gln Leu
420 425 430

Ser Gln Asp Gly Ser Gly Tyr Glu Asn Pro Glu Asp Glu Pro Leu Gly
435 440 445

Pro Glu Asp Glu Asp Ser Phe Ser Asn Ala Glu Ser Tyr Glu Asn Glu
450 455 460

Asp Glu Glu Leu Thr Gln Pro Val Ala Arg Thr Met Asp Phe Leu Ser
465 470 475 480

Pro His Gly Ser Ala Trp Asp Pro Ser Arg Glu Ala Thr Ser Leu Ala
485 490 495

Gly Ser Gln Ser Tyr Glu Asp Met Arg Gly Ile Leu Tyr Ala Ala Pro
500 505 510

Gln Leu Arg Ser Ile Arg Gly Gln Pro Gly Pro Asn His Glu Glu Asp
515 520 525

Ala Asp Ser Tyr Glu Asn Met Asp Asn Pro Asp Gly Pro Asp Pro Ala
530 535 540

Trp Gly Gly Gly Gly Arg Met Gly Thr Trp Ser Thr Arg
545 550 555

<210> 142
<211> 3216
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 142
ggcagtttcc tggctgaaca cgccagccca atacttaaag agagcaactc ctgactccga 60

tagagactgg atggacccac aagggtgaca gcccaggcgg accgatcttc ccatcccaca 120

tcctccggcg cgatgccaaa aagaggctga cggcaactgg gccttctgca gagaaagacc 180

tccgcttcac tgccccggct ggtcccaagg gtcaggaaga tggattcata cctgctgatg 240

tggggactgc tcacgttcat catggtgcct ggctgccagg cagagctctg tgacgatgac 300

ccgccagaga tcccacacgc cacattcaaa gccatggcct acaaggaagg aaccatgttg 360

aactgtgaat gcaagagagg tttccgcaga ataaaaagcg ggtcactcta tatgctctgt 420

acaggaaact ctagccactc gtcctgggac aaccaatgtc aatgcacaag ctctgccact 480

cggaacacaa cgaaacaagt gacacctcaa cctgaagaac agaaagaaag gaaaaccaca 540

gaaatgcaaa gtccaatgca gccagtggac caagcgagcc ttccaggtca ctgcagggaa 600

cctccaccat gggaaaatga agccacagag agaatttatc atttcgtggt ggggcagatg 660

gtttattatc agtgcgtcca gggatacagg gctctacaca gaggtcctgc tgagagcgtc 720

tgcaaaatga cccacgggaa gacaaggtgg acccagcccc agctcatatg cacaggtgaa 780

atggagacca gtcagtttcc aggtgaagag aagcctcagg caagccccga aggccgtcct 840

gagagtgaga cttcctgcct cgtcacaaca acagattttc aaatacagac agaaatggct 900

gcaaccatgg agacgtccat atttacaaca gagtaccagg tagcagtggc cggctgtgtt 960

ttcctgctga tcagcgtcct cctcctgagt gggctcacct ggcagcggag acagaggaag 1020

agtagaagaa caatctagaa aaccaaaaga acaagaattt cttggtaaga agccgggaac 1080

agacaacaga agtcatgaag cccaagtgaa atcaaaggtg ctaaatggtc gcccaggaga 1140

catccgttgt gcttgcctgc gttttggaag ctctgaagtc acatcacagg acacggggca 1200

gtggcaacct tgtctctatg ccagctcagt cccatcagag agcgagcgct acccacttct 1260

aaatagcaat ttcgccgttg aagaggaagg gcaaaaccac tagaactctc catcttattt 1320

tcatgtatat gtgttcatta aagcatgaat ggtatggaac tctctccacc ctatatgtag 1380

tataaagaaa agtaggttta cattcatctc attccaactt cccagttcag gagtcccaag 1440

gaaagcccca gcactaacgt aaatacacaa cacacacact ctaccctata caactggaca 1500

ttgtctgcgt ggttcctttc tcagccgctt ctgactgctg attctcccgt tcacgttgcc 1560

taataaacat ccttcaagaa ctctgggctg ctacccagaa atcattttac ccttggctca 1620

atcctctaag ctaacccccct tctactgagc cttcagtctt gaatttctaa aaaacagagg 1680

ccatggcaga ataatctttg ggtaacttca aaacggggca gccaaaccca tgaggcaatg 1740

tcaggaacag aaggatgaat gaggtcccag gcagagaatc atacttagca aagttttacc 1800

tgtgcgttac taattggcct ctttaagagt tagtttcttt gggattgcta tgaatgatac 1860

cctgaatttg gcctgcacta atttgatgtt tacaggtgga cacacaaggt gcaaatcaat 1920

gcgtacgttt cctgagaagt gtctaaaaac accaaaaagg gatccgtaca ttcaatgttt 1980

atgcaaggaa ggaaagaaag aaggaagtga agagggagaa gggatggagg tcacactggt 2040

agaacgtaac cacggaaaag agcgcatcag gcctggcacg gtggctcagg cctataaccc 2100

cagctcccta ggagaccaag gcgggagcat ctcttgaggc caggagtttg agaccagcct 2160

gggcagcata gcaagacaca tccctacaaa aaattagaaa ttggctggat gtggtggcat 2220

acgcctgtag tcctagccac tcaggaggct gaggcaggag gattgcttga gcccaggagt 2280

tcgaggctgc agtcagtcat gatggcacca ctgcactcca gcctgggcaa cagagcaaga 2340

tcctgtcttt aaggaaaaaa agacaagatg agcataccag cagtccttga acattatcaa 2400

aaagttcagc atattagaat caccgggagg ccttgttaaa agagttcgct gggcccatct 2460

tcagagtctc tgagttgttg gtctggaata gagccaaatg ttttgtgtgt ctaacaattc 2520

ccaggtgctg ttgctgctgc tactattcca ggaacacact ttgagaacca ttgtgttatt 2580

gctctgcacg cccacccact ctcaactccc acgaaaaaaa tcaacttcca gagctaagat 2640

ttcggtggaa gtcctggttc catatctggt gcaagatctc ccctcacgaa tcagttgagt 2700

caacattcta gctcaacaac atcacacgat taacattaac gaaaattatt catttgggaa 2760

actatcagcc agttttcact tctgaagggg caggagagtg ttatgagaaa tcacggcagt 2820

tttcagcagg gtccagattc agattaaata actattttct gtcatttctg tgaccaacca 2880

catacaaaca gactcatctg tgcactctcc ccctccccct tcaggtatat gttttctgag 2940

taaagttgaa aagaatctca gaccagaaaa tatagatata tatttaaatc ttacttgagt 3000

agaactgatt acgacttttg ggtgttgagg ggtctataag atcaaaactt ttccatgata 3060

atactaagat gttatcgacc atttatctgt ccttctctca aaagtgtatg gtggaatttt 3120

ccagaagcta tgtgatacgt gatgatgtca tcactctgct gttaacatat aataaattta 3180

ttgctattgt ttataaaaga ataaatgata tttttt 3216

<210> 143
<211> 272
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 143

Met Asp Ser Tyr Leu Leu Met Trp Gly Leu Leu Thr Phe Ile Met Val
1 5 10 15

Pro Gly Cys Gln Ala Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro
20 25 30

His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn
35 40 45

Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr
50 55 60

Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys
65 70 75 80

Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro
85 90 95

Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro
100 105 110

Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
130 135 140

Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
145 150 155 160

Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg
165 170 175

Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln
180 185 190

Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu
195 200 205

Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr
210 215 220

Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln

225 230 235 240

Val Ala Val Ala Gly Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu
245 250 255

Ser Gly Leu Thr Trp Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
260 265 270

<210> 144
<211> 3227
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 144
gctgggcaaa gccggtggca agggcctccc ctgccgctgt gccaggcagg cagtgccaaa 60

tccggggagc ctggagctgg ggggagggcc ggggacagcc cggccctgcc ccctcccccg 120

ctgggagccc agcaacttct gaggaaagtt tggcacccat ggcgtggcgg tgccccagga 180

tgggcagggt cccgctggcc tggtgcttgg cgctgtgcgg ctgggcgtgc atggccccca 240

ggggcacgca ggctgaagaa agtcccttcg tgggcaaccc agggaatatc acaggtgccc 300

ggggactcac gggcaccctt cggtgtcagc tccaggttca gggagagccc cccgaggtac 360

attggcttcg ggatggacag atcctggagc tcgcggacag cacccagacc caggtgcccc 420

tgggtgagga tgaacaggat gactggatag tggtcagcca gctcagaatc acctccctgc 480

agctttccga cacgggacag taccagtgtt tggtgtttct gggacatcag accttcgtgt 540

cccagcctgg ctatgttggg ctggagggct tgccttactt cctggaggag cccgaagaca 600

ggactgtggc cgccaacacc cccttcaacc tgagctgcca agctcaggga cccccagagc 660

ccgtggacct actctggctc caggatgctg tccccctggc cacggctcca ggtcacggcc 720

cccagcgcag cctgcatgtt ccagggctga acaagacatc ctctttctcc tgcgaagccc 780

ataacgccaa gggggtcacc acatcccgca cagccaccat cacagtgctc ccccagcagc 840

cccgtaacct ccacctggtc tcccgccaac ccacggagct ggaggtggct tggactccag 900

gcctgagcgg catctacccc ctgacccact gcaccctgca ggctgtgctg tcagacgatg 960

ggatgggcat ccaggcggga gaaccagacc ccccagagga gcccctcacc tcgcaagcat 1020

ccgtgccccc ccatcagctt cggctaggca gcctccatcc tcacacccct tatcacatcc 1080

gcgtggcatg caccagcagc cagggcccct catcctggac ccactggctt cctgtggaga 1140

cgccggaggg agtgcccctg ggcccccccta agaacattag tgctacgcgg aatgggagcc 1200

aggccttcgt gcattggcaa gagccccggg cgcccctgca gggtaccctg ttagggtacc 1260

ggctggcgta tcaaggccag gacaccccag aggtgctaat ggacataggg ctaaggcaag 1320

aggtgaccct ggagctgcag ggggacgggt ctgtgtccaa tctgacagtg tgtgtggcag 1380

cctacactgc tgctggggat ggaccctgga gcctcccagt acccctggag gcctggcgcc 1440

cagtgaagga accttcaact cctgccttct cgtggccctg gtggtatgta ctgctaggag 1500

cagtcgtggc cgctgcctgt gtcctcatct tggctctctt ccttgtccac cggcgaaaga 1560

aggagacccg ttatggagaa gtgtttgaac caacagtgga aagaggtgaa ctggtagtca 1620

ggtaccgcgt gcgcaagtcc tacagtcgtc ggaccactga agctaccttg aacagcctgg 1680

gcatcagtga agagctgaag gagaagctgc gggatgtgat ggtggaccgg cacaaggtgg 1740

ccctggggaa gactctggga gagggagagt ttggagctgt gatggaaggc cagctcaacc 1800

aggacgactc catcctcaag gtggctgtga agacgatgaa gattgccatc tgcacgaggt 1860

cagagctgga ggatttcctg agtgaagcgg tctgcatgaa ggaatttgac catcccaacg 1920

tcatgaggct catcggtgtc tgtttccagg gttctgaacg agagagcttc ccagcacctg 1980

tggtcatctt acctttcatg aaacatggag acctacacag cttcctcctc tattcccggc 2040

tcggggacca gccagtgtac ctgcccactc agatgctagt gaagttcatg gcagacatcg 2100

ccagtggcat ggagtatctg agtaccaaga gattcataca ccgggacctg gcggccagga 2160

actgcatgct gaatgagaac atgtccgtgt gtgtggcgga cttcgggctc tccaagaaga 2220

tctacaatgg ggactactac cgccagggac gtatcgccaa gatgccagtc aagtggattg 2280

ccattgagag tctagctgac cgtgtctaca ccagcaagag cgatgtgtgg tccttcgggg 2340

tgacaatgtg ggagattgcc acaagaggcc aaaccccata tccgggcgtg gagaacagcg 2400

agatttatga ctatctgcgc cagggaaatc gcctgaagca gcctgcggac tgtctggatg 2460

gactgtatgc cttgatgtcg cggtgctggg agctaaatcc ccaggaccgg ccaagtttta 2520

cagagctgcg ggaagatttg gagaacacac tgaaggcctt gcctcctgcc caggagcctg 2580

acgaaatcct ctatgtcaac atggatgagg gtggaggtta tcctgaaccc cctggagctg 2640

caggaggagc tgaccccccca acccagccag accctaagga ttcctgtagc tgcctcactg 2700

cggctgaggt ccatcctgct ggacgctatg tcctctgccc ttccacaacc cctagccccg 2760

ctcagcctgc tgatagggggc tccccagcag ccccagggca ggaggatggt gcctgagaca 2820

accctccacc tggtactccc tctcaggatc caagctaagc actgccactg gggaaaactc 2880

caccttccca cttttccacc ccacgcctta tccccacttg cagccctgtc ttcctaccta 2940

tcccacctcc atcccagaca ggtccctccc cttctctgtg cagtagcatc accttgaaag 3000

cagtagcatc accatctgta aaaggaaggg gttggattgc aatatctgaa gccctcccag 3060

gtgttaacat tccaagactc tagagtccaa ggtttaaaga gtctagattc aaaggttcta 3120

ggtttcaaag atgctgtgag tctttggttc taaggacctg aaattccaaa gtctctaatt 3180

ctattaaagt gctaaggttc taaggcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 3227

<210> 145
<211> 885

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 145

Met Ala Trp Arg Cys Pro Arg Met Gly Arg Val Pro Leu Ala Trp Cys
1 5 10 15

Leu Ala Leu Cys Gly Trp Ala Cys Met Ala Pro Arg Gly Thr Gln Ala
20 25 30

Glu Glu Ser Pro Phe Val Gly Asn Pro Gly Asn Ile Thr Gly Ala Arg
35 40 45

Gly Leu Thr Gly Thr Leu Arg Cys Gln Leu Gln Val Gln Gly Glu Pro
50 55 60

Pro Glu Val His Trp Leu Arg Asp Gly Gln Ile Leu Glu Leu Ala Asp
65 70 75 80

Ser Thr Gln Thr Gln Val Pro Leu Gly Glu Asp Glu Gln Asp Asp Trp
85 90 95

Ile Val Val Ser Gln Leu Arg Ile Thr Ser Leu Gln Leu Ser Asp Thr
100 105 110

Gly Gln Tyr Gln Cys Leu Val Phe Leu Gly His Gln Thr Phe Val Ser
115 120 125

Gln Pro Gly Tyr Val Gly Leu Glu Gly Leu Pro Tyr Phe Leu Glu Glu
130 135 140

Pro Glu Asp Arg Thr Val Ala Ala Asn Thr Pro Phe Asn Leu Ser Cys
145 150 155 160

Gln Ala Gln Gly Pro Pro Glu Pro Val Asp Leu Leu Trp Leu Gln Asp
165 170 175

Ala Val Pro Leu Ala Thr Ala Pro Gly His Gly Pro Gln Arg Ser Leu
180 185 190

His Val Pro Gly Leu Asn Lys Thr Ser Ser Phe Ser Cys Glu Ala His
195 200 205

Asn Ala Lys Gly Val Thr Thr Ser Arg Thr Ala Thr Ile Thr Val Leu
210 215 220

Pro Gln Gln Pro Arg Asn Leu His Leu Val Ser Arg Gln Pro Thr Glu
225 230 235 240

Leu Glu Val Ala Trp Thr Pro Gly Leu Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Thr
245 250 255

His Cys Thr Leu Gln Ala Val Leu Ser Asp Asp Gly Met Gly Ile Gln
260 265 270

Ala Gly Glu Pro Asp Pro Pro Glu Glu Pro Leu Thr Ser Gln Ala Ser
275 280 285

Val Pro Pro His Gln Leu Arg Leu Gly Ser Leu His Pro His Thr Pro
290 295 300

Tyr His Ile Arg Val Ala Cys Thr Ser Ser Gln Gly Pro Ser Ser Trp
305 310 315 320

Thr His Trp Leu Pro Val Glu Thr Pro Glu Gly Val Pro Leu Gly Pro
325 330 335

Pro Lys Asn Ile Ser Ala Thr Arg Asn Gly Ser Gln Ala Phe Val His
340 345 350

Trp Gln Glu Pro Arg Ala Pro Leu Gln Gly Thr Leu Leu Gly Tyr Arg
355 360 365

Leu Ala Tyr Gln Gly Gln Asp Thr Pro Glu Val Leu Met Asp Ile Gly
370 375 380

Leu Arg Gln Glu Val Thr Leu Glu Leu Gln Gly Asp Gly Ser Val Ser
385 390 395 400

Asn Leu Thr Val Cys Val Ala Ala Tyr Thr Ala Ala Gly Asp Gly Pro
405 410 415

Trp Ser Leu Pro Val Pro Leu Glu Ala Trp Arg Pro Val Lys Glu Pro
420 425 430

Ser Thr Pro Ala Phe Ser Trp Pro Trp Trp Tyr Val Leu Leu Gly Ala
435 440 445

Val Val Ala Ala Ala Cys Val Leu Ile Leu Ala Leu Phe Leu Val His
450 455 460

Arg Arg Lys Lys Glu Thr Arg Tyr Gly Glu Val Phe Glu Pro Thr Val
465 470 475 480

Glu Arg Gly Glu Leu Val Val Arg Tyr Arg Val Arg Lys Ser Tyr Ser
485 490 495

Arg Arg Thr Thr Glu Ala Thr Leu Asn Ser Leu Gly Ile Ser Glu Glu
500 505 510

Leu Lys Glu Lys Leu Arg Asp Val Met Val Asp Arg His Lys Val Ala
515 520 525

Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Ala Val Met Glu Gly
530 535 540

Gln Leu Asn Gln Asp Asp Ser Ile Leu Lys Val Ala Val Lys Thr Met
545 550 555 560

Lys Ile Ala Ile Cys Thr Arg Ser Glu Leu Glu Asp Phe Leu Ser Glu
565 570 575

Ala Val Cys Met Lys Glu Phe Asp His Pro Asn Val Met Arg Leu Ile
580 585 590

Gly Val Cys Phe Gln Gly Ser Glu Arg Glu Ser Phe Pro Ala Pro Val
595 600 605

Val Ile Leu Pro Phe Met Lys His Gly Asp Leu His Ser Phe Leu Leu
610 615 620

Tyr Ser Arg Leu Gly Asp Gln Pro Val Tyr Leu Pro Thr Gln Met Leu
625 630 635 640

Val Lys Phe Met Ala Asp Ile Ala Ser Gly Met Glu Tyr Leu Ser Thr
645 650 655

Lys Arg Phe Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asn
660 665 670

Glu Asn Met Ser Val Cys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile
675 680 685

Tyr Asn Gly Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val
690 695 700

Lys Trp Ile Ala Ile Glu Ser Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys
705 710 715 720

Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Thr Met Trp Glu Ile Ala Thr Arg
725 730 735

Gly Gln Thr Pro Tyr Pro Gly Val Glu Asn Ser Glu Ile Tyr Asp Tyr
740 745 750

Leu Arg Gln Gly Asn Arg Leu Lys Gln Pro Ala Asp Cys Leu Asp Gly
755 760 765

Leu Tyr Ala Leu Met Ser Arg Cys Trp Glu Leu Asn Pro Gln Asp Arg
770 775 780

Pro Ser Phe Thr Glu Leu Arg Glu Asp Leu Glu Asn Thr Leu Lys Ala
785 790 795 800

Leu Pro Pro Ala Gln Glu Pro Asp Glu Ile Leu Tyr Val Asn Met Asp
805 810 815

Glu Gly Gly Gly Tyr Pro Glu Pro Pro Gly Ala Ala Gly Gly Ala Asp
820 825 830

Pro Pro Thr Gln Pro Asp Pro Lys Asp Ser Cys Ser Cys Leu Thr Ala
835 840 845

Ala Glu Val His Pro Ala Gly Arg Tyr Val Leu Cys Pro Ser Thr Thr
850 855 860

Pro Ser Pro Ala Gln Pro Ala Asp Arg Gly Ser Pro Ala Ala Pro Gly
865 870 875 880

Gln Glu Asp Gly Ala
885

<210> 146
<211> 3630
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 146
atacgggaga actaaggctg aaacctcgga ggaacaacca cttttgaagt gacttcgcgg 60

cgtgcgttgg gtgcggacta ggtggccccg gcgggagtgt gctggagcct gaagtccacg 120

cgcgcggctg agaaccgccg ggaccgcacg tgggcgccgc gcgcttcccc cgcttcccag 180

gtgggcgccg gccgccaggc cacctcacgt ccggccccgg ggatgcgcgt cctcctcgcc 240

gcgctgggac tgctgttcct gggggcgcta cgagccttcc cacaggatcg acccttcgag 300

gacacctgtc atggaaaccc cagccactac tatgacaagg ctgtcaggag gtgctgttac 360

cgctgcccca tggggctgtt cccgacacag cagtgcccac agaggcctac tgactgcagg 420

aagcagtgtg agcctgacta ctacctggat gaggccgacc gctgtacagc ctgcgtgact 480

tgttctcgag atgacctcgt ggagaagacg ccgtgtgcat ggaactcctc ccgtgtctgc 540

gaatgtcgac ccggcatgtt ctgttccacg tctgccgtca actcctgtgc ccgctgcttc 600

ttccattctg tctgtccggc agggatgatt gtcaagttcc caggcacggc gcagaagaac 660

acggtctgtg agccggcttc cccaggggtc agccctgcct gtgccagccc agagaactgc 720

aaggaaccct ccagtggcac catcccccag gccaagccca ccccggtgtc cccagcaacc 780

tccagtgcca gcaccatgcc tgtaagaggg ggcacccgcc tcgcccagga agctgcttct 840

aaactgacga gggctcccga ctctccctcc tctgtgggaa ggcctagttc agatccaggt 900

ctgtccccaa cacagccatg cccagagggg tctggtgatt gcagaaagca gtgtgagccc 960

gactactacc tggacgaggc cggccgctgc acagcctgcg tgagctgttc tcgagatgac 1020

cttgtggaga agacgccatg tgcatggaac tcctcccgca cctgcgaatg tcgacctggc 1080

atgatctgtg ccacatcagc caccaactcc tgtgcccgct gtgtccccta cccaatctgt 1140

gcagcagaga cggtcaccaa gccccaggat atggctgaga aggacaccac ctttgaggcg 1200

ccacccctgg ggacccagcc ggactgcaac cccaccccag agaatggcga ggcgcctgcc 1260

agcaccagcc ccactcagag cttgctggtg gactcccagg ccagtaagac gctgcccatc 1320

ccaaccagcg ctcccgtcgc tctctcctcc acggggaagc ccgttctgga tgcagggcca 1380

gtgctcttct gggtgatcct ggtgttggtt gtggtggtcg gctccagcgc cttcctcctg 1440

tgccaccgga gggcctgcag gaagcgaatt cggcagaagc tccacctgtg ctacccggtc 1500

cagacctccc agcccaagct agagcttgtg gattccagac ccaggaggag ctcaacgcag 1560

ctgaggagtg gtgcgtcggt gacagaaccc gtcgcggaag agcgagggtt aatgagccag 1620

ccactgatgg agacctgcca cagcgtgggg gcagcctacc tggagagcct gccgctgcag 1680

gatgccagcc cggccggggg cccctcgtcc cccagggacc ttcctgagcc ccgggtgtcc 1740

acggagcaca ccaataacaa gattgagaaa atctacatca tgaaggctga caccgtgatc 1800

gtggggaccg tgaaggctga gctgccggag ggccggggcc tggcggggcc agcagagccc 1860

gagttggagg aggagctgga ggcggaccat accccccact accccgagca ggagacagaa 1920

ccgcctctgg gcagctgcag cgatgtcatg ctctcagtgg aagaggaagg gaaagaagac 1980

cccttgccca cagctgcctc tggaaagtga ggcctgggct gggctggggc taggagggca 2040

gcagggtggc ctctgggagg ccaggatggc actgttggca ccgaggttgg gggcagaggc 2100

ccatctggcc tgaactgagg ctccagcatc tagtggtgga ccggccggtc actgcagggg 2160

tctggtggtc tctgcttgca tccccaactt agctgtcccc tgacccagag cctaggggat 2220

ccggggcttg tacagaagag acagtccaag gggactggat cccagcagtg atgttggttg 2280

aggcagcaaa cagatggcag gatgggcact gccgagaaca gcattggtcc cagagccctg 2340

ggcatcagac cttaaccacc aggcccacag cccagcgagg gagaggtcgt gaggccagct 2400

cccggggccc ctgtaaccct actctcctct ctccctggac ctcagaggtg acacccattg 2460

ggcccttccg gcatgccccc agttactgta aatgtggccc ccagtgggca tggagccagt 2520

gcctgtggtt gtttctccag agtcaaaagg gaagtcgagg gatggggcgt cgtcagctgg 2580

cactgtctct gctgcagcgg ccacactgta ctctgcactg gtgtgagggc ccctgcctgg 2640

actgtgggac cctcctggtg ctgcccacct tccctgtcct gtagcccccct cggtgggccc 2700

agggcctagg ggcccaggat caagtcactc atctcagaat gtccccacca atccccgcca 2760

cagcaggcgc ctcgggtccc agatgtctgc agccctcagc agctgcagac cgcccctcac 2820

caacccagag aacctgcttt actttgccca gggacttcct ccccatgtga acatggggaa 2880

cttcgggccc tgcctggagt ccttgaccgc tctctgtggg ccccacccac tctgtcctgg 2940

gaaatgaaga agcatcttcc ttaggtctgc cctgcttgca aatccactag caccgacccc 3000

accacctggt tccggctctg cacgctttgg ggtgtggatg tcgagaggca ccacggcctc 3060

acccaggcat ctgctttact ctggaccata ggaaacaaga ccgtttggag gtttcatcag 3120

gattttgggt ttttcacatt tcacgctaag gagtagtggc cctgacttcc ggtcggctgg 3180

ccagctgact ccctagggcc ttcagacgtg tatgcaaatg agtgatggat aaggatgagt 3240

cttggagttg cgggcagcct ggagactcgt ggacttaccg cctggaggca ggcccgggaa 3300

ggctgctgtt tactcatcgg gcagccacgt gctctctgga ggaagtgata gtttctgaaa 3360

ccgctcagat gttttgggga aagttggaga agccgtggcc ttgcgagagg tggttacacc 3420

agaacctgga cattggccag aagaagctta agtgggcaga cactgtttgc ccagtgtttg 3480

tgcaaggatg gagtgggtgt ctctgcatca cccacagccg cagctgtaag gcacgctgga 3540

aggcacacgc ctgccaggca gggcagtctg gcgcccatga tgggagggat tgacatgttt 3600

caacaaaata atgcacttcc ttaaaaaaaa 3630

<210> 147
<211> 595
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 147

Met Arg Val Leu Leu Ala Ala Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gly Ala Leu
1 5 10 15

Arg Ala Phe Pro Gln Asp Arg Pro Phe Glu Asp Thr Cys His Gly Asn
20 25 30

Pro Ser His Tyr Tyr Asp Lys Ala Val Arg Arg Cys Cys Tyr Arg Cys
35 40 45

Pro Met Gly Leu Phe Pro Thr Gln Gln Cys Pro Gln Arg Pro Thr Asp
50 55 60

Cys Arg Lys Gln Cys Glu Pro Asp Tyr Tyr Leu Asp Glu Ala Asp Arg
65 70 75 80

Cys Thr Ala Cys Val Thr Cys Ser Arg Asp Asp Leu Val Glu Lys Thr
85 90 95

Pro Cys Ala Trp Asn Ser Ser Arg Val Cys Glu Cys Arg Pro Gly Met
100 105 110

Phe Cys Ser Thr Ser Ala Val Asn Ser Cys Ala Arg Cys Phe Phe His
115 120 125

Ser Val Cys Pro Ala Gly Met Ile Val Lys Phe Pro Gly Thr Ala Gln
130 135 140

Lys Asn Thr Val Cys Glu Pro Ala Ser Pro Gly Val Ser Pro Ala Cys
145 150 155 160

Ala Ser Pro Glu Asn Cys Lys Glu Pro Ser Ser Gly Thr Ile Pro Gln
165 170 175

Ala Lys Pro Thr Pro Val Ser Pro Ala Thr Ser Ser Ala Ser Thr Met
180 185 190

Pro Val Arg Gly Gly Thr Arg Leu Ala Gln Glu Ala Ala Ser Lys Leu
195 200 205

Thr Arg Ala Pro Asp Ser Pro Ser Ser Val Gly Arg Pro Ser Ser Asp
210 215 220

Pro Gly Leu Ser Pro Thr Gln Pro Cys Pro Glu Gly Ser Gly Asp Cys
225 230 235 240

Arg Lys Gln Cys Glu Pro Asp Tyr Tyr Leu Asp Glu Ala Gly Arg Cys
245 250 255

Thr Ala Cys Val Ser Cys Ser Arg Asp Asp Leu Val Glu Lys Thr Pro
260 265 270

Cys Ala Trp Asn Ser Ser Arg Thr Cys Glu Cys Arg Pro Gly Met Ile
275 280 285

Cys Ala Thr Ser Ala Thr Asn Ser Cys Ala Arg Cys Val Pro Tyr Pro
290 295 300

Ile Cys Ala Ala Glu Thr Val Thr Lys Pro Gln Asp Met Ala Glu Lys
305 310 315 320

Asp Thr Thr Phe Glu Ala Pro Pro Leu Gly Thr Gln Pro Asp Cys Asn
325 330 335

Pro Thr Pro Glu Asn Gly Glu Ala Pro Ala Ser Thr Ser Pro Thr Gln
340 345 350

Ser Leu Leu Val Asp Ser Gln Ala Ser Lys Thr Leu Pro Ile Pro Thr
355 360 365

Ser Ala Pro Val Ala Leu Ser Ser Thr Gly Lys Pro Val Leu Asp Ala
370 375 380

Gly Pro Val Leu Phe Trp Val Ile Leu Val Leu Val Val Val Val Gly
385 390 395 400

Ser Ser Ala Phe Leu Leu Cys His Arg Arg Ala Cys Arg Lys Arg Ile
405 410 415

Arg Gln Lys Leu His Leu Cys Tyr Pro Val Gln Thr Ser Gln Pro Lys
420 425 430

Leu Glu Leu Val Asp Ser Arg Pro Arg Arg Ser Ser Thr Gln Leu Arg
435 440 445

Ser Gly Ala Ser Val Thr Glu Pro Val Ala Glu Glu Arg Gly Leu Met
450 455 460

Ser Gln Pro Leu Met Glu Thr Cys His Ser Val Gly Ala Ala Tyr Leu
465 470 475 480

Glu Ser Leu Pro Leu Gln Asp Ala Ser Pro Ala Gly Gly Pro Ser Ser
485 490 495

Pro Arg Asp Leu Pro Glu Pro Arg Val Ser Thr Glu His Thr Asn Asn
500 505 510

Lys Ile Glu Lys Ile Tyr Ile Met Lys Ala Asp Thr Val Ile Val Gly
515 520 525

Thr Val Lys Ala Glu Leu Pro Glu Gly Arg Gly Leu Ala Gly Pro Ala
530 535 540

Glu Pro Glu Leu Glu Glu Glu Leu Glu Ala Asp His Thr Pro His Tyr
545 550 555 560

Pro Glu Gln Glu Thr Glu Pro Pro Leu Gly Ser Cys Ser Asp Val Met
565 570 575

Leu Ser Val Glu Glu Glu Gly Lys Glu Asp Pro Leu Pro Thr Ala Ala
580 585 590

Ser Gly Lys
595

<210> 148
<211> 3802
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (1064)..(1065)
<223> n представляет собой a, c, g, или t

<220>
<221> misc_feature
<222> (1240)..(1240)
<223> n представляет собой a, c, g, или t

<220>
<221> misc_feature
<222> (1862)..(1862)
<223> n представляет собой a, c, g, или t

<220>
<221> misc_feature
<222> (1878)..(1878)
<223> n представляет собой a, c, g, или t

<220>
<221> misc_feature
<222> (1899)..(1900)
<223> n представляет собой a, c, g, или t

<220>
<221> misc_feature
<222> (1906)..(1906)
<223> n представляет собой a, c, g, или t

<220>
<221> misc_feature
<222> (1917)..(1917)
<223> n представляет собой a, c, g, или t

<220>
<221> misc_feature
<222> (1928)..(1929)
<223> n представляет собой a, c, g, или t

<220>
<221> misc_feature
<222> (2395)..(2395)
<223> n представляет собой a, c, g, или t

<400> 148
cccctgcagc tggcctcaat gttaagatct taaggggcac agcacagacc ttgtcttgtc 60

tatctccctg gcacctctca cagagtacag cttattaaca gatgttccag aaactgttac 120

tgaacaatcg gcttgatgct gtgggcttgt ctgcatcttg caactgtcac ctggctgaga 180

aatttcttct ataaataagc agtttctgtt tcagatgtga tatgccctga tatttacacc 240

ctgtctctta ccccatccaa gactcaaact tagaaacttg aattagatgt ggtattcaaa 300

tccttacgtg ccgcgaagac acagacagcc cccgtaagaa cccacgaagc aggcgaagtt 360

cattgttctc aacattctag ctgctcttgc tgcatttgct ctggaattct tgtagagata 420

ttacttgtcc ttccaggctg ttctttctgt agctcccttg ttttcttttt gtgatcatgt 480

tgcagatggc tgggcagtgc tcccaaaatg aatattttga cagtttgttg catgcttgca 540

taccttgtca acttcgatgt tcttctaata ctcctcctct aacatgtcag cgttattgta 600

atgcaagtaa gtaatattgc ttgaacgatt attcattggt gtgaactatt ctgtctatat 660

ggactgctta ttcagagaat caacataatg ggcatgatgg tgagttttct tgaatcaaaa 720

agagaaagga agcaaggcag tgattttaat gtttatggaa acaaagtaat tatttggaac 780

tgaacttgat atgattcagc actattagca acatagattt tttttaaaaa tcagctcttc 840

taattaagtg atatttagaa tttaaaagtc aatgttcatt aattaaggtg attgaatgga 900

aataatccat acttgattat tttgctatca aaacaatcca taattcatta tttttagcaa 960

aataatcaag tatgacagcc gggtgcggtg gatggctcac acctgtaatc ccagcacttt 1020

gggaggccga gatgggtgaa tcacctgagg tcggcagttt gagnncagcc tggccaacct 1080

ggtgaaaccc tgtctctact aaaaatacaa aaaattagct gggcatggtg gcacaggtct 1140

gtaatcccag ctactcggga ggctgaggca ggagaatcgt ttgaacttgg gaggtggagg 1200

ttgcagtgag ccgagatcgc gccactgcaa ctctagcctn ggcaacagag caagactttg 1260

tctcaaaata aataaataaa taataacaat aaagtatgtg aatattatgt tatcagctca 1320

ttatctgtct gatgttcttt tcataaaggt gtgaccaatt cagtgaaagg aacgaatgcg 1380

attctctgga cctgtttggg actgagctta ataatttctt tggcagtttt cgtgctaatg 1440

tttttgctaa ggaagataag ctctgaacca ttaaaggacg agtttaaaaa cacaggttgg 1500

tttgatggtg aatctttgaa atctatttcc aggggatggc tattgtgagt ttcagttcct 1560

tttctttttt tagcgttgac tatttcactt cgttacagcc ctttcgaatg tgttagaaca 1620

ttgttacatt aaatgaactt ggtagaggtg agccatcttc attctgattt tgacaccttg 1680

gcagattttc tacaatgtca gtcttctcca ggattcttcc actgttaatt actctattga 1740

aagtactaag gctttcttgg gaaacatcag tctctttgac taaagttagc acatcgatta 1800

aatgccacat tatcagaaac tcctagccag gtctgctact gtcaggaaaa gcatatttgt 1860

cnagatctat ggtcakgntt ttatacaaat ataggtgtnn yttgcntgag tgaacanttt 1920

actactgnna aaatgttaga aatgaataac cagttgctcc tgaattattt gaggaatcat 1980

ctaaaaaata attattttta agcaatagag aaccagtccc agaaaaatga atgttctact 2040

taagtgcctc ttaagataaa aaatacttct gcagcacctt tgctcatgat tggattccca 2100

agcatgtaca gccactgccc tatttctgta tgcatttatt tatttattta tttatttatt 2160

tatttagaga tggagtctcg ctctgtggcc caaggctgga gtgcagtggc gtgatctcaa 2220

ctcactgcag cctctgcctc ttgggttcaa acaattctcc catctcagcc tcctgagtaa 2280

ctggactata ggtatgtgcc atcacctccg actaattttt gtactttttg gtagagacag 2340

ggtttcatca tgttggccag gatggtctca agctcctgac cacaagtgat ctgcncgcct 2400

cagcttccca aagtgctggg attacaggcg tgagccacag ggcccagcac atactcattc 2460

ttttttactg aaaagatctg tttcaagctg ggtgttggtg gctatggagc tgtagtccga 2520

ctgctctgta ggctaacgtg ggaggattgc ttgagcccag agtttgaatg cagcctgggc 2580

aacacagtaa gaccccacct ctaaaaaatg aaaaaatctc tctcacattg ctttgagtcc 2640

cgatgtgtac tgctaagact ctcatgacca cattctctgt gaagtttggg ttaagttccg 2700

ttctacataa ttaggatcag gtctcctggg catggctaac attgacctgg aaaagagcag 2760

gactggtgat gaaattattc ttccgagagg cctcgagtac acggtggaag aatgcacctg 2820

tgaagactgc atcaagagca aaccgaaggt cgactctgac cattgctttc cactcccagc 2880

tatggaggaa ggcgcaacca ttcttgtcac cacgaaaacg aatgactatt gcaagagcct 2940

gccagctgct ttgagtgcta cggagataga gaaatcaatt tctgctaggt aattaaccat 3000

ttcgactcga gcagtgccac tttaaaaatc ttttgtcaga atagatgatg tgtcagatct 3060

ctttaggatg actgtatttt tcagttgccg atacagcttt ttgtcctcta actgtggaaa 3120

ctctttatgt tagatatatt tctctaggtt actgttggga gcttaatggt agaaacttcc 3180

ttggtttcat gattaaagtc tttttttttc ctgacatcta agtttttatt aacgtgagtt 3240

tttaaaaaca agcatgtata ccagtgtggg gggtgagggt gggagagaaa ggtgggaggg 3300

ggaaagaatt ctaacctatt gataataaag ctccagtttt ggccaggcgc ggtgctcatg 3360

cctgtaatcc cagcactttg aaaggccgag gcgggcagat tacctgaggt caggaatttg 3420

agaccagcct ggccaacatg gtgaaaccct gtctttacta aaaatacaaa aattagctgg 3480

gcatggtggt aggcacctgt aatcccagct actcaggagg ctgaggcagg agaatcgctt 3540

gaacctggga ggtggaggtt gcaatgagct gagatagcat ccctgcactc cagcctgggc 3600

aagagggtga gactccgtct caaaacaaaa caacacaaac aaacaaaaag tacctccagc 3660

ttcatcttct gctggatttt atagcgcccc caaagatatg tggtccttaa aaattgtata 3720

ccacttattc aggagtcttg ttcctgaaag ggttgttctt gttacagccc tagtctgggc 3780

tgtaatcagc ttcttaaggt cc 3802

<210> 149
<211> 184
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 149

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
20 25 30

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
35 40 45

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

Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile
65 70 75 80

Ser Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu
85 90 95

Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu
100 105 110

Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys
115 120 125

Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe
130 135 140

Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys
145 150 155 160

Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu
165 170 175

Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg
180

<210> 150
<211> 2607
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 150
tctgttccca cttcctcccc gccccaggaa acctgccatg gcctcctggt gagctgtcct 60

catccactgc tcgctgcctc tccagatctt cagttgcttc aggccatttg aacgtatatg 120

agccggtcgt aggggatatg atggcttagc ttgggctcag aggcctgaaa atcgccccca 180

ccaatcacct gtttccccca atctaccctc ctgaaggtca ctgacaaaga cttcattgtc 240

tcctaggaga ggctgccata tatccagggc tgacgtaatt ccatcttaat atcagttaca 300

ttataaaaat ttacctcgtg cctgaggccc cagagcccaa gggtgcaaag cagtaattgg 360

tcaaagttca acttccctcc cactctgggc tcaggctgtc ccctgagggc ctgtgttttg 420

agtctctttc cagaaccttg gtgtgaactt aggtcttggc gtcgggatcc cttttcgtca 480

cactcaggtg acctacaggg agctccgctc gacactgcaa ggcttagacc agttcggtcc 540

aacagagaaa gcaggcaacc accatgtcat ttgaaaacag tttcatcggg atataattcg 600

caacccatac agtgaatcca tttaagatac tctgacccat ggatcccctg ggtgcagcca 660

agccacaatg gccatggcgc cgctgtctgg ccgcactgct atttcagctg ctggtggctg 720

tgtgtttctt ctcctacctg cgtgtgtccc gagacgatgc cactggatcc cctagggctc 780

ccagtgggtc ctcccgacag gacaccactc ccacccgccc caccctcctg atcctgctat 840

ggacatggcc tttccacatc cctgtggctc tgtcccgctg ttcagagatg gtgcccggca 900

cagccgactg ccacatcact gccgaccgca aggtgtaccc acaggcagac acggtcatcg 960

tgcaccactg ggatatcatg tccaacccta agtcacgcct cccaccttcc ccgaggccgc 1020

aggggcagcg ctggatctgg ttcaacttgg agccaccccc taactgccag cacctggaag 1080

ccctggacag atacttcaat ctcaccatgt cctaccgcag cgactccgac atcttcacgc 1140

cctacggctg gctggagccg tggtccggcc agcctgccca cccaccgctc aacctctcgg 1200

ccaagaccga gctggtggcc tgggcggtgt ccaactggaa gccggactca gccagggtgc 1260

gctactacca gagcctgcag gctcatctca aggtggacgt gtacggacgc tcccacaagc 1320

ccctgcccaa ggggaccatg atggagacgc tgtcccggta caagttctac ctggccttcg 1380

agaactcctt gcaccccgac tacatcaccg agaagctgtg gaggaacgcc ctggaggcct 1440

gggccgtgcc cgtggtgctg ggccccagca gaagcaacta cgagaggttc ctgccacccg 1500

acgccttcat ccacgtggac gacttccaga gccccaagga cctggcccgg tacctgcagg 1560

agctggacaa ggaccacgcc cgctacctga gctactttcg ctggcgggag acgctgcggc 1620

ctcgctcctt cagctgggca ctggatttct gcaaggcctg ctggaaactg cagcaggaat 1680

ccaggtacca gacggtgcgc agcatagcgg cttggttcac ctgagaggcc ggcatggtgc 1740

ctgggctgcc gggaacctca tctgcctggg gcctcacctg ctggagtcct ttgtggccaa 1800

ccctctctct tacctgggac ctcacacgct gggcttcacg gctgccagga gcctctcccc 1860

tccagaagac ttgcctgcta gggacctcgc ctgctgggga cctcgcctgt tggggacctc 1920

acctgctggg gacctcacct gctggggacc ttggctgctg gaggctgcac ctactgagga 1980

tgtcggcggt cggggacttt acctgctggg acctgctccc agagaccttg ccacactgaa 2040

tctcacctgc tggggacctc accctggagg gccctgggcc ctggggaact ggcttacttg 2100

gggccccacc cgggagtgat ggttctggct gatttgtttg tgatgttgtt agccgcctgt 2160

gaggggtgca gagagatcat cacggcacgg tttccagatg taatactgca aggaaaaatg 2220

atgacgtgtc tcctcactct agaggggttg gtcccatggg ttaagagctc accccaggtt 2280

ctcacctcag gggttaagag ctcagagttc agacaggtcc aagttcaagc ccaggaccac 2340

cacttatagg gtacaggtgg gatcgactgt aaatgaggac ttctggaaca ttccaaatat 2400

tctggggttg agggaaattg ctgctgtcta caaaatgcca agggtggaca ggcgctgtgg 2460

ctcacgcctg taatcccagc actttgggag gctgaggtag gaggattgat tgaggccaag 2520

agttaaagac cagcctggtc aatatagcaa gaccacgtct ctaaataaaa aataataggc 2580

cggccaggca aaaaaaaaaa aaaaaaa 2607

<210> 151
<211> 361
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 151

Met Asp Pro Leu Gly Ala Ala Lys Pro Gln Trp Pro Trp Arg Arg Cys
1 5 10 15

Leu Ala Ala Leu Leu Phe Gln Leu Leu Val Ala Val Cys Phe Phe Ser
20 25 30

Tyr Leu Arg Val Ser Arg Asp Asp Ala Thr Gly Ser Pro Arg Ala Pro
35 40 45

Ser Gly Ser Ser Arg Gln Asp Thr Thr Pro Thr Arg Pro Thr Leu Leu
50 55 60

Ile Leu Leu Trp Thr Trp Pro Phe His Ile Pro Val Ala Leu Ser Arg
65 70 75 80

Cys Ser Glu Met Val Pro Gly Thr Ala Asp Cys His Ile Thr Ala Asp
85 90 95

Arg Lys Val Tyr Pro Gln Ala Asp Thr Val Ile Val His His Trp Asp
100 105 110

Ile Met Ser Asn Pro Lys Ser Arg Leu Pro Pro Ser Pro Arg Pro Gln
115 120 125

Gly Gln Arg Trp Ile Trp Phe Asn Leu Glu Pro Pro Pro Asn Cys Gln
130 135 140

His Leu Glu Ala Leu Asp Arg Tyr Phe Asn Leu Thr Met Ser Tyr Arg
145 150 155 160

Ser Asp Ser Asp Ile Phe Thr Pro Tyr Gly Trp Leu Glu Pro Trp Ser

165 170 175

Gly Gln Pro Ala His Pro Pro Leu Asn Leu Ser Ala Lys Thr Glu Leu
180 185 190

Val Ala Trp Ala Val Ser Asn Trp Lys Pro Asp Ser Ala Arg Val Arg
195 200 205

Tyr Tyr Gln Ser Leu Gln Ala His Leu Lys Val Asp Val Tyr Gly Arg
210 215 220

Ser His Lys Pro Leu Pro Lys Gly Thr Met Met Glu Thr Leu Ser Arg
225 230 235 240

Tyr Lys Phe Tyr Leu Ala Phe Glu Asn Ser Leu His Pro Asp Tyr Ile
245 250 255

Thr Glu Lys Leu Trp Arg Asn Ala Leu Glu Ala Trp Ala Val Pro Val
260 265 270

Val Leu Gly Pro Ser Arg Ser Asn Tyr Glu Arg Phe Leu Pro Pro Asp
275 280 285

Ala Phe Ile His Val Asp Asp Phe Gln Ser Pro Lys Asp Leu Ala Arg
290 295 300

Tyr Leu Gln Glu Leu Asp Lys Asp His Ala Arg Tyr Leu Ser Tyr Phe
305 310 315 320

Arg Trp Arg Glu Thr Leu Arg Pro Arg Ser Phe Ser Trp Ala Leu Asp
325 330 335

Phe Cys Lys Ala Cys Trp Lys Leu Gln Gln Glu Ser Arg Tyr Gln Thr
340 345 350

Val Arg Ser Ile Ala Ala Trp Phe Thr
355 360

<210> 152
<211> 2371
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 152
tctcctcttg ctctaagcag ggtgtttgac cttctagtcg actgcgtccc ctgtacccgg 60

cgccagctgt gttcctgacc ccagaataac tcagggctgc accgggcctg gcagcgctcc 120

gcacacattt cctgtcgcgg cctaagggaa actgttggcc gctgggcccg cgggggggatt 180

cttggcagtt ggggggtccg tcgggagcga gggcggaggg gaagggaggg ggaaccgggt 240

tggggaagcc agctgtagag ggcggtgacc gcgctccaga cacagctctg cgtcctcgag 300

cgggacagat ccaagttggg agcagctctg cgtgcggggc ctcagagaat gaggccggcg 360

ttcgccctgt gcctcctctg gcaggcgctc tggcccgggc cgggcggcgg cgaacacccc 420

actgccgacc gtgctggctg ctcggcctcg ggggcctgct acagcctgca ccacgctacc 480

atgaagcggc aggcggccga ggaggcctgc atcctgcgag gtggggcgct cagcaccgtg 540

cgtgcgggcg ccgagctgcg cgctgtgctc gcgctcctgc gggcaggccc agggcccgga 600

gggggctcca aagacctgct gttctgggtc gcactggagc gcaggcgttc ccactgcacc 660

ctggagaacg agcctttgcg gggtttctcc tggctgtcct ccgaccccgg cggtctcgaa 720

agcgacacgc tgcagtgggt ggaggagccc caacgctcct gcaccgcgcg gagatgcgcg 780

gtactccagg ccaccggtgg ggtcgagccc gcaggctgga aggagatgcg atgccacctg 840

cgcgccaacg gctacctgtg caagtaccag tttgaggtct tgtgtcctgc gccgcgcccc 900

ggggccgcct ctaacttgag ctatcgcgcg cccttccagc tgcacagcgc cgctctggac 960

ttcagtccac ctgggaccga ggtgagtgcg ctctgccggg gacagctccc gatctcagtt 1020

acttgcatcg cggacgaaat cggcgctcgc tgggacaaac tctcgggcga tgtgttgtgt 1080

ccctgccccg ggaggtacct ccgtgctggc aaatgcgcag agctccctaa ctgcctagac 1140

gacttgggag gctttgcctg cgaatgtgct acgggcttcg agctggggaa ggacggccgc 1200

tcttgtgtga ccagtgggga aggacagccg acccttgggg ggaccggggt gcccaccagg 1260

cgcccgccgg ccactgcaac cagccccgtg ccgcagagaa catggccaat cagggtcgac 1320

gagaagctgg gagagacacc acttgtccct gaacaagaca attcagtaac atctattcct 1380

gagattcctc gatggggatc acagagcacg atgtctaccc ttcaaatgtc ccttcaagcc 1440

gagtcaaagg ccactatcac cccatcaggg agcgtgattt ccaagtttaa ttctacgact 1500

tcctctgcca ctcctcaggc tttcgactcc tcctctgccg tggtcttcat atttgtgagc 1560

acagcagtag tagtgttggt gatcttgacc atgacagtac tggggcttgt caagctctgc 1620

tttcacgaaa gcccctcttc ccagccaagg aaggagtcta tgggcccgcc gggcctggag 1680

agtgatcctg agcccgctgc tttgggctcc agttctgcac attgcacaaa caatggggtg 1740

aaagtcgggg actgtgatct gcgggacaga gcagagggtg ccttgctggc ggagtcccct 1800

cttggctcta gtgatgcata gggaaacagg ggacatgggc actcctgtga acagtttttc 1860

acttttgatg aaacggggaa ccaagaggaa cttacttgtg taactgacaa tttctgcaga 1920

aatccccctt cctctaaatt ccctttactc cactgaggag ctaaatcaga actgcacact 1980

ccttccctga tgatagagga agtggaagtg cctttaggat ggtgatactg ggggaccggg 2040

tagtgctggg gagagatatt ttcttatgtt tattcggaga atttggagaa gtgattgaac 2100

ttttcaagac attggaaaca aatagaacac aatataattt acattaaaaa ataatttcta 2160

ccaaaatgga aaggaaatgt tctatgttgt tcaggctagg agtatattgg ttcgaaatcc 2220

cagggaaaaa aataaaaata aaaaattaaa ggattgttga taacccagac tcaaatatca 2280

ttgccttcct ccaggagtaa ttaggaacag ctgagggcat gctgggagta agcagcaaga 2340

gtgcattctg cttttagatt gagggagagg t 2371

<210> 153
<211> 490
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 153

Met Arg Pro Ala Phe Ala Leu Cys Leu Leu Trp Gln Ala Leu Trp Pro
1 5 10 15

Gly Pro Gly Gly Gly Glu His Pro Thr Ala Asp Arg Ala Gly Cys Ser
20 25 30

Ala Ser Gly Ala Cys Tyr Ser Leu His His Ala Thr Met Lys Arg Gln
35 40 45

Ala Ala Glu Glu Ala Cys Ile Leu Arg Gly Gly Ala Leu Ser Thr Val
50 55 60

Arg Ala Gly Ala Glu Leu Arg Ala Val Leu Ala Leu Leu Arg Ala Gly
65 70 75 80

Pro Gly Pro Gly Gly Gly Ser Lys Asp Leu Leu Phe Trp Val Ala Leu
85 90 95

Glu Arg Arg Arg Ser His Cys Thr Leu Glu Asn Glu Pro Leu Arg Gly
100 105 110

Phe Ser Trp Leu Ser Ser Asp Pro Gly Gly Leu Glu Ser Asp Thr Leu
115 120 125

Gln Trp Val Glu Glu Pro Gln Arg Ser Cys Thr Ala Arg Arg Cys Ala
130 135 140

Val Leu Gln Ala Thr Gly Gly Val Glu Pro Ala Gly Trp Lys Glu Met
145 150 155 160

Arg Cys His Leu Arg Ala Asn Gly Tyr Leu Cys Lys Tyr Gln Phe Glu
165 170 175

Val Leu Cys Pro Ala Pro Arg Pro Gly Ala Ala Ser Asn Leu Ser Tyr
180 185 190

Arg Ala Pro Phe Gln Leu His Ser Ala Ala Leu Asp Phe Ser Pro Pro
195 200 205

Gly Thr Glu Val Ser Ala Leu Cys Arg Gly Gln Leu Pro Ile Ser Val
210 215 220

Thr Cys Ile Ala Asp Glu Ile Gly Ala Arg Trp Asp Lys Leu Ser Gly
225 230 235 240

Asp Val Leu Cys Pro Cys Pro Gly Arg Tyr Leu Arg Ala Gly Lys Cys
245 250 255

Ala Glu Leu Pro Asn Cys Leu Asp Asp Leu Gly Gly Phe Ala Cys Glu
260 265 270

Cys Ala Thr Gly Phe Glu Leu Gly Lys Asp Gly Arg Ser Cys Val Thr
275 280 285

Ser Gly Glu Gly Gln Pro Thr Leu Gly Gly Thr Gly Val Pro Thr Arg
290 295 300

Arg Pro Pro Ala Thr Ala Thr Ser Pro Val Pro Gln Arg Thr Trp Pro
305 310 315 320

Ile Arg Val Asp Glu Lys Leu Gly Glu Thr Pro Leu Val Pro Glu Gln
325 330 335

Asp Asn Ser Val Thr Ser Ile Pro Glu Ile Pro Arg Trp Gly Ser Gln
340 345 350

Ser Thr Met Ser Thr Leu Gln Met Ser Leu Gln Ala Glu Ser Lys Ala
355 360 365

Thr Ile Thr Pro Ser Gly Ser Val Ile Ser Lys Phe Asn Ser Thr Thr
370 375 380

Ser Ser Ala Thr Pro Gln Ala Phe Asp Ser Ser Ser Ala Val Val Phe
385 390 395 400

Ile Phe Val Ser Thr Ala Val Val Val Leu Val Ile Leu Thr Met Thr
405 410 415

Val Leu Gly Leu Val Lys Leu Cys Phe His Glu Ser Pro Ser Ser Gln
420 425 430

Pro Arg Lys Glu Ser Met Gly Pro Pro Gly Leu Glu Ser Asp Pro Glu
435 440 445

Pro Ala Ala Leu Gly Ser Ser Ser Ala His Cys Thr Asn Asn Gly Val
450 455 460

Lys Val Gly Asp Cys Asp Leu Arg Asp Arg Ala Glu Gly Ala Leu Leu
465 470 475 480

Ala Glu Ser Pro Leu Gly Ser Ser Asp Ala
485 490

<210> 154
<211> 3973
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 154
gggctggggg agggtatata agccgagtag gcgacggtga ggtcgacgcc ggccaagaca 60

gcacagacag attgacctat tggggtgttt cgcgagtgtg agagggaagc gccgcggcct 120

gtatttctag acctgccctt cgcctggttc gtggcgcctt gtgaccccgg gcccctgccg 180

cctgcaagtc ggaaattgcg ctgtgctcct gtgctacggc ctgtggctgg actgcctgct 240

gctgcccaac tggctggcaa gatgaagctc tccctggtgg ccgcgatgct gctgctgctc 300

agcgcggcgc gggccgagga ggaggacaag aaggaggacg tgggcacggt ggtcggcatc 360

gacctgggga ccacctactc ctgcgtcggc gtgttcaaga acggccgcgt ggagatcatc 420

gccaacgatc agggcaaccg catcacgccg tcctatgtcg ccttcactcc tgaaggggaa 480

cgtctgattg gcgatgccgc caagaaccag ctcacctcca accccgagaa cacggtcttt 540

gacgccaagc ggctcatcgg ccgcacgtgg aatgacccgt ctgtgcagca ggacatcaag 600

ttcttgccgt tcaaggtggt tgaaaagaaa actaaaccat acattcaagt tgatattgga 660

ggtgggcaaa caaagacatt tgctcctgaa gaaatttctg ccatggttct cactaaaatg 720

aaagaaaccg ctgaggctta tttgggaaag aaggttaccc atgcagttgt tactgtacca 780

gcctatttta atgatgccca acgccaagca accaaagacg ctggaactat tgctggccta 840

aatgttatga ggatcatcaa cgagcctacg gcagctgcta ttgcttatgg cctggataag 900

agggaggggg agaagaacat cctggtgttt gacctgggtg gcggaacctt cgatgtgtct 960

cttctcacca ttgacaatgg tgtcttcgaa gttgtggcca ctaatggaga tactcatctg 1020

ggtggagaag actttgacca gcgtgtcatg gaacacttca tcaaactgta caaaaagaag 1080

acgggcaaag atgtcaggaa agacaataga gctgtgcaga aactccggcg cgaggtagaa 1140

aaggccaaac gggccctgtc ttctcagcat caagcaagaa ttgaaattga gtccttctat 1200

gaaggagaag acttttctga gaccctgact cgggccaaat ttgaagagct caacatggat 1260

ctgttccggt ctactatgaa gcccgtccag aaagtgttgg aagattctga tttgaagaag 1320

tctgatattg atgaaattgt tcttgttggt ggctcgactc gaattccaaa gattcagcaa 1380

ctggttaaag agttcttcaa tggcaaggaa ccatcccgtg gcataaaccc agatgaagct 1440

gtagcgtatg gtgctgctgt ccaggctggt gtgctctctg gtgatcaaga tacaggtgac 1500

ctggtactgc ttgatgtatg tccccttaca cttggtattg aaactgtggg aggtgtcatg 1560

accaaactga ttccaaggaa cacagtggtg cctaccaaga agtctcagat cttttctaca 1620

gcttctgata atcaaccaac tgttacaatc aaggtctatg aaggtgaaag acccctgaca 1680

aaagacaatc atcttctggg tacatttgat ctgactggaa ttcctcctgc tcctcgtggg 1740

gtcccacaga ttgaagtcac ctttgagata gatgtgaatg gtattcttcg agtgacagct 1800

gaagacaagg gtacagggaa caaaaataag atcacaatca ccaatgacca gaatcgcctg 1860

acacctgaag aaatcgaaag gatggttaat gatgctgaga agtttgctga ggaagacaaa 1920

aagctcaagg agcgcattga tactagaaat gagttggaaa gctatgccta ttctctaaag 1980

aatcagattg gagataaaga aaagctggga ggtaaacttt cctctgaaga taaggagacc 2040

atggaaaaag ctgtagaaga aaagattgaa tggctggaaa gccaccaaga tgctgacatt 2100

gaagacttca aagctaagaa gaaggaactg gaagaaattg ttcaaccaat tatcagcaaa 2160

ctctatggaa gtgcaggccc tcccccaact ggtgaagagg atacagcaga aaaagatgag 2220

ttgtagacac tgatctgcta gtgctgtaat attgtaaata ctggactcag gaacttttgt 2280

taggaaaaaa ttgaaagaac ttaagtctcg aatgtaattg gaatcttcac ctcagagtgg 2340

agttgaaact gctatagcct aagcggctgt ttactgcttt tcattagcag ttgctcacat 2400

gtctttgggt ggggggggaga agaagaattg gccatcttaa aaagcgggta aaaaacctgg 2460

gttagggtgt gtgttcacct tcaaaatgtt ctatttaaca actgggtcat gtgcatctgg 2520

tgtaggaagt tttttctacc ataagtgaca ccaataaatg tttgttattt acactggtct 2580

aatgtttgtg agaagcttct aattagatca attacttatt ttaggaaatt taagactaga 2640

tactcgtgtg tggggtgagg ggagggagta tttggtatgt tgggataagg aaacacttct 2700

atttaatgct tccagggatt tttttttttt tttttaaccc tcctgggccc aagtgatcct 2760

tccacctcag tctcccagct aattgagacc acaggcttgt taccaccatg ctcggctttt 2820

gcattaatct aagaaaaggg gagagaagtt aatccacatc tttactcagg caaggggcat 2880

ttcacagtgc ccaagagtgg ggttttcttg aacatacttg gtttcctatt tccccttatc 2940

tttctaaaac tgcctttctg gtggcttttt ttaaaattat tactaatgat gcttttatag 3000

ctgcttggat tctctgagaa atgatgggga gtgagtgatc actggtatta actttataca 3060

cttggatttc atttgtaact ttaggatgta aaggtatatt gtgaacccta gctgtgtcag 3120

aatctccatc cctgaaattt ctcattagtg gtactggggt gggatcttgg atggtgacat 3180

tgaaactaca ctaaatcccc tcactatgaa tgggttgtta aaggcaatgg tttgtgtcaa 3240

aactggttta ggattactta gattgtgttc ctgaagaaaa gagtccaggt aaatggtatg 3300

atcaataaag gacaggctgg tgctaacata aaatccaata ttgtaatcct agcactttgg 3360

gaggccaagg cgggtggatc acaaggtcaa gagatagaga ccatctttgc caacatggtg 3420

aaactccatc tctactgaaa atacaaaaat tagctgggcg tggtagtgca agctgaaggc 3480

tgaggcagga gaatcactcg aacccgggag gcagaggttg cagtgagccg agatcacacc 3540

actgtactcc agcccggcac tccagcctgg cgacaagagt gagactccac ctcaaaaaaa 3600

aaaaaaagaa tccaatactg cccaaggata ggtattttat agatgggcaa ctggctgaaa 3660

ggttaattct ctagggctag tagaactgga tcccaacacc aaactcttaa ttagacctag 3720

gcctcagctg cactgcccga aaagcatttg ggcagaccct gagcagaata ctggtctcag 3780

gccaagccca atacagccat taaagatgac ctacagtgct gtgtaccctg gggcaatagg 3840

gttaaatggt agttagcaac tagggctagt cttcccttac ctcaaaggct ctcactaccg 3900

tggaccacct agtctgtaac tctttctgag gagctgttac tgaatattaa aaagatagac 3960

ttcaactatg aaa 3973

<210> 155
<211> 654
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 155

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala
1 5 10 15

Arg Ala Glu Glu Glu Asp Lys Lys Glu Asp Val Gly Thr Val Val Gly
20 25 30

Ile Asp Leu Gly Thr Thr Tyr Ser Cys Val Gly Val Phe Lys Asn Gly
35 40 45

Arg Val Glu Ile Ile Ala Asn Asp Gln Gly Asn Arg Ile Thr Pro Ser
50 55 60

Tyr Val Ala Phe Thr Pro Glu Gly Glu Arg Leu Ile Gly Asp Ala Ala
65 70 75 80

Lys Asn Gln Leu Thr Ser Asn Pro Glu Asn Thr Val Phe Asp Ala Lys
85 90 95

Arg Leu Ile Gly Arg Thr Trp Asn Asp Pro Ser Val Gln Gln Asp Ile
100 105 110

Lys Phe Leu Pro Phe Lys Val Val Glu Lys Lys Thr Lys Pro Tyr Ile
115 120 125

Gln Val Asp Ile Gly Gly Gly Gln Thr Lys Thr Phe Ala Pro Glu Glu
    130   135   140

Ile Ser Ala Met Val Leu Thr Lys Met Lys Glu Thr Ala Glu Ala Tyr
145   150   155   160

Leu Gly Lys Lys Val Thr His Ala Val Val Thr Val Pro Ala Tyr Phe
                165   170   175

Asn Asp Ala Gln Arg Gln Ala Thr Lys Asp Ala Gly Thr Ile Ala Gly
            180   185   190

Leu Asn Val Met Arg Ile Ile Asn Glu Pro Thr Ala Ala Ala Ile Ala
        195   200   205

Tyr Gly Leu Asp Lys Arg Glu Gly Glu Lys Asn Ile Leu Val Phe Asp
    210   215   220

Leu Gly Gly Gly Thr Phe Asp Val Ser Leu Leu Thr Ile Asp Asn Gly
225   230   235   240

Val Phe Glu Val Val Ala Thr Asn Gly Asp Thr His Leu Gly Gly Glu
                245   250   255

Asp Phe Asp Gln Arg Val Met Glu His Phe Ile Lys Leu Tyr Lys Lys
            260   265   270

Lys Thr Gly Lys Asp Val Arg Lys Asp Asn Arg Ala Val Gln Lys Leu
        275   280   285

Arg Arg Glu Val Glu Lys Ala Lys Arg Ala Leu Ser Ser Gln His Gln
    290   295   300

Ala Arg Ile Glu Ile Glu Ser Phe Tyr Glu Gly Glu Asp Phe Ser Glu
305   310   315   320

Thr Leu Thr Arg Ala Lys Phe Glu Glu Leu Asn Met Asp Leu Phe Arg
                325   330   335

Ser Thr Met Lys Pro Val Gln Lys Val Leu Glu Asp Ser Asp Leu Lys
            340   345   350

Lys Ser Asp Ile Asp Glu Ile Val Leu Val Gly Gly Ser Thr Arg Ile
        355   360   365

Pro Lys Ile Gln Gln Leu Val Lys Glu Phe Phe Asn Gly Lys Glu Pro
    370   375   380

Ser Arg Gly Ile Asn Pro Asp Glu Ala Val Ala Tyr Gly Ala Ala Val
385 390 395 400

Gln Ala Gly Val Leu Ser Gly Asp Gln Asp Thr Gly Asp Leu Val Leu
405 410 415

Leu Asp Val Cys Pro Leu Thr Leu Gly Ile Glu Thr Val Gly Gly Val
420 425 430

Met Thr Lys Leu Ile Pro Arg Asn Thr Val Val Pro Thr Lys Lys Ser
435 440 445

Gln Ile Phe Ser Thr Ala Ser Asp Asn Gln Pro Thr Val Thr Ile Lys
450 455 460

Val Tyr Glu Gly Glu Arg Pro Leu Thr Lys Asp Asn His Leu Leu Gly
465 470 475 480

Thr Phe Asp Leu Thr Gly Ile Pro Pro Ala Pro Arg Gly Val Pro Gln
485 490 495

Ile Glu Val Thr Phe Glu Ile Asp Val Asn Gly Ile Leu Arg Val Thr
500 505 510

Ala Glu Asp Lys Gly Thr Gly Asn Lys Asn Lys Ile Thr Ile Thr Asn
515 520 525

Asp Gln Asn Arg Leu Thr Pro Glu Glu Ile Glu Arg Met Val Asn Asp
530 535 540

Ala Glu Lys Phe Ala Glu Glu Asp Lys Lys Leu Lys Glu Arg Ile Asp
545 550 555 560

Thr Arg Asn Glu Leu Glu Ser Tyr Ala Tyr Ser Leu Lys Asn Gln Ile
565 570 575

Gly Asp Lys Glu Lys Leu Gly Gly Lys Leu Ser Ser Glu Asp Lys Glu
580 585 590

Thr Met Glu Lys Ala Val Glu Glu Lys Ile Glu Trp Leu Glu Ser His
595 600 605

Gln Asp Ala Asp Ile Glu Asp Phe Lys Ala Lys Lys Lys Glu Leu Glu
610 615 620

Glu Ile Val Gln Pro Ile Ile Ser Lys Leu Tyr Gly Ser Ala Gly Pro
625 630 635 640

Pro Pro Thr Gly Glu Glu Asp Thr Ala Glu Lys Asp Glu Leu
645 650

<210> 156
<211> 926
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 156
ccagagaggg gcaggcttgt cccctgacag gttgaagcaa gtagacgccc aggagccccg 60

ggagggggct gcagtttcct tccttccttc tcggcagcgc tccgcgcccc catcgcccct 120

cctgcgctag cggaggtgat cgccgcggcg atgccggagg agggttcggg ctgctcggtg 180

cggcgcaggc cctatgggtg cgtcctgcgg gctgctttgg tcccattggt cgcgggcttg 240

gtgatctgcc tcgtggtgtg catccagcgc ttcgcacagg ctcagcagca gctgccgctc 300

gagtcacttg ggtgggacgt agctgagctg cagctgaatc acacaggacc tcagcaggac 360

cccaggctat actggcaggg gggcccagca ctgggccgct ccttcctgca tggaccagag 420

ctggacaagg ggcagctacg tatccatcgt gatggcatct acatggtaca catccaggtg 480

acgctggcca tctgctcctc cacgacggcc tccaggcacc accccaccac cctggccgtg 540

ggaatctgct ctcccgcctc ccgtagcatc agcctgctgc gtctcagctt ccaccaaggt 600

tgtaccattg tctcccagcg cctgacgccc ctggcccgag gggacacact ctgcaccaac 660

ctcactggga cacttttgcc ttcccgaaac actgatgaga ccttctttgg agtgcagtgg 720

gtgcgcccct gaccactgct gctgattagg gtttttaaa ttttatttta ttttatttaa 780

gttcaagaga aaaagtgtac acacaggggc cacccggggt tggggtggga gtgtggtggg 840

gggtagtttg tggcaggaca agagaaggca ttgagctttt tctttcattt tcctattaaa 900

aaatacaaaa atcaaaacaa aaaaaa 926

<210> 157
<211> 193
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 157

Met Pro Glu Glu Gly Ser Gly Cys Ser Val Arg Arg Arg Pro Tyr Gly
1 5 10 15

Cys Val Leu Arg Ala Ala Leu Val Pro Leu Val Ala Gly Leu Val Ile
20 25 30

Cys Leu Val Val Cys Ile Gln Arg Phe Ala Gln Ala Gln Gln Gln Leu
35 40 45

Pro Leu Glu Ser Leu Gly Trp Asp Val Ala Glu Leu Gln Leu Asn His

50 55 60

Thr Gly Pro Gln Gln Asp Pro Arg Leu Tyr Trp Gln Gly Gly Pro Ala
65 70 75 80

Leu Gly Arg Ser Phe Leu His Gly Pro Glu Leu Asp Lys Gly Gln Leu
85 90 95

Arg Ile His Arg Asp Gly Ile Tyr Met Val His Ile Gln Val Thr Leu
100 105 110

Ala Ile Cys Ser Ser Thr Thr Ala Ser Arg His His Pro Thr Thr Leu
115 120 125

Ala Val Gly Ile Cys Ser Pro Ala Ser Arg Ser Ile Ser Leu Leu Arg
130 135 140

Leu Ser Phe His Gln Gly Cys Thr Ile Val Ser Gln Arg Leu Thr Pro
145 150 155 160

Leu Ala Arg Gly Asp Thr Leu Cys Thr Asn Leu Thr Gly Thr Leu Leu
165 170 175

Pro Ser Arg Asn Thr Asp Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Val Arg
180 185 190

Pro

<210> 158
<211> 293
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 158

Met Gly Ile Leu Pro Phe Leu Leu Ile Pro Met Glu Ser Asn Trp Thr
1 5 10 15

Val His Val Phe Ser Arg Thr Leu Cys His Met Leu Leu Trp Thr Ala
20 25 30

Val Leu Asn Leu Ala Ala Gly Thr His Asp Leu Pro Lys Ala Val Val
35 40 45

Lys Leu Glu Pro Pro Trp Ile Gln Val Leu Lys Glu Asp Thr Val Thr
50 55 60

Leu Thr Cys Glu Gly Thr His Asn Pro Gly Asn Ser Ser Thr Gln Trp
65 70 75 80

Phe His Asn Gly Arg Ser Ile Arg Ser Gln Val Gln Ala Ser Tyr Thr
85 90 95

Phe Lys Ala Thr Val Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Met Glu
100 105 110

Gln Thr Arg Leu Ser Asp Pro Val Asp Leu Gly Val Ile Ser Asp Trp
115 120 125

Leu Leu Leu Gln Thr Pro Gln Leu Val Phe Leu Glu Gly Glu Thr Ile
130 135 140

Thr Leu Arg Cys His Ser Trp Arg Asn Lys Leu Leu Asn Arg Ile Ser
145 150 155 160

Phe Phe His Asn Glu Lys Ser Val Arg Tyr His His Tyr Ser Ser Asn
165 170 175

Phe Ser Ile Pro Lys Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr Tyr Cys
180 185 190

Lys Gly Ser Leu Gly Arg Thr Gln His Gln Ser Lys Thr Val Thr Ile
195 200 205

Thr Val Gln Gly Pro Lys Ser Ser Arg Ser Leu Pro Val Leu Thr Ile
210 215 220

Val Ala Ala Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ile Ile Leu
225 230 235 240

Val Ser Leu Val Tyr Leu Lys Lys Lys Gln Val Pro Asp Asn Pro Pro
245 250 255

Asp Leu Glu Glu Ala Ala Lys Thr Glu Ala Glu Asn Thr Ile Thr Tyr
260 265 270

Ser Leu Leu Lys His Pro Glu Ala Leu Asp Glu Glu Thr Glu His Asp
275 280 285

Tyr Gln Asn His Ile
290

<210> 159
<211> 2880
<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 159

tgctgctctc cgcccgcgtc cggctcgtgg ccccctactt cgggcaccat ggacacctcc 60

cggctcggtg tgctcctgtc cttgcctgtg ctgctgcagc tggcgaccgg gggcagctct 120

cccaggtctg gtgtgttgct gaggggctgc cccacacact gtcattgcga gcccgacggc 180

aggatgttgc tcagggtgga ctgctccgac ctggggctct cggagctgcc ttccaacctc 240

agcgtcttca cctcctacct agacctcagt atgaacaaca tcagtcagct gctcccgaat 300

cccctgccca gtctccgctt cctggaggag ttacgtcttg cgggaaacgc tctgacatac 360

attcccaagg gagcattcac tggcctttac agtcttaaag ttcttatgct gcagaataat 420

cagctaagac acgtacccac agaagctctg cagaatttgc gaagccttca atccctgcgt 480

ctggatgcta accacatcag ctatgtgccc ccaagctgtt tcagtggcct gcattccctg 540

aggcacctgt ggctggatga caatgcgtta acagaaatcc ccgtccaggc ttttagaagt 600

ttatcggcat tgcaagccat gaccttggcc ctgaacaaaa tacaccacat accagactat 660

gcctttggaa acctctccag cttggtagtt ctacatctcc ataacaatag aatccactcc 720

ctgggaaaga aatgctttga tgggctccac agcctagaga ctttagattt aaattacaat 780

aaccttgatg aattccccac tgcaattagg acactctcca accttaaaga actaggattt 840

catagcaaca atatcaggtc gatacctgag aaagcatttg taggcaaccc ttctcttatt 900

acaatacatt tctatgacaa tcccatccaa tttgttggga gatctgcttt tcaacattta 960

cctgaactaa gaacactgac tctgaatggt gcctcacaaa taactgaatt tcctgattta 1020

actggaactg caaacctgga gagtctgact ttaactggag cacagatctc atctcttcct 1080

caaaccgtct gcaatcagtt acctaatctc caagtgctag atctgtctta caacctatta 1140

gaagatttac ccagtttttc agtctgccaa aagcttcaga aaattgacct aagacataat 1200

gaaatctacg aaattaaagt tgacactttc cagcagttgc ttagcctccg atcgctgaat 1260

ttggcttgga acaaaattgc tattattcac cccaatgcat tttccacttt gccatcccta 1320

ataaagctgg acctatcgtc caacctcctg tcgtcttttc ctataactgg gttacatggt 1380

ttaactcact taaaattaac aggaaatcat gccttacaga gcttgatatc atctgaaaac 1440

tttccagaac tcaaggttat agaaatgcct tatgcttacc agtgctgtgc atttggagtg 1500

tgtgagaatg cctataagat ttctaatcaa tggaataaag gtgacaacag cagtatggac 1560

gaccttcata agaaagatgc tggaatgttt caggctcaag atgaacgtga ccttgaagat 1620

ttcctgcttg actttgagga agacctgaaa gcccttcatt cagtgcagtg ttcaccttcc 1680

ccaggcccct tcaaaccctg tgaacacctg cttgatggct ggctgatcag aattggagtg 1740

tggaccatag cagttctggc acttacttgt aatgctttgg tgacttcaac agttttcaga 1800

tcccctctgt acatttcccc cattaaactg ttaattgggg tcatcgcagc agtgaacatg 1860

ctcacgggag tctccagtgc cgtgctggct ggtgtggatg cgttcacttt tggcagcttt 1920

gcacgacatg gtgcctggtg ggagaatggg gttggttgcc atgtcattgg ttttttgtcc 1980

atttttgctt cagaatcatc tgttttcctg cttactctgg cagccctgga gcgtgggttc 2040

tctgtgaaat attctgcaaa atttgaaacg aaagctccat tttctagcct gaaagtaatc 2100

attttgctct gtgccctgct ggccttgacc atggccgcag ttcccctgct gggtggcagc 2160

aagtatggcg cctcccctct ctgcctgcct ttgccttttg gggagcccag caccatgggc 2220

tacatggtcg ctctcatctt gctcaattcc ctttgcttcc tcatgatgac cattgcctac 2280

accaagctct actgcaattt ggacaaggga gacctggaga atatttggga ctgctctatg 2340

gtaaaacaca ttgccctgtt gctcttcacc aactgcatcc taaactgccc tgtggctttc 2400

ttgtccttct cctctttaat aaaccttaca tttatcagtc ctgaagtaat taagtttatc 2460

cttctggtgg tagtcccact tcctgcatgt ctcaatcccc ttctctacat cttgttcaat 2520

cctcacttta aggaggatct ggtgagcctg agaaagcaaa cctacgtctg gacaagatca 2580

aaacacccaa gcttgatgtc aattaactct gatgatgtcg aaaaacagtc ctgtgactca 2640

actcaagcct tggtaacctt taccagctcc agcatcactt atgacctgcc tcccagttcc 2700

gtgccatcac cagcttatcc agtgactgag agctgccatc tttcctctgt ggcatttgtc 2760

ccatgtctct aattaatatg tgaaggaaaa tgttttcaaa ggttgagaac ctgaaaatgt 2820

gagattgagt atatcagagc agtaattaat aagaagagct gaggtgaaac tcggtttaaa 2880

<210> 160
<211> 907
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 160

Met Asp Thr Ser Arg Leu Gly Val Leu Leu Ser Leu Pro Val Leu Leu
1 5 10 15

Gln Leu Ala Thr Gly Gly Ser Ser Pro Arg Ser Gly Val Leu Leu Arg
20 25 30

Gly Cys Pro Thr His Cys His Cys Glu Pro Asp Gly Arg Met Leu Leu
35 40 45

Arg Val Asp Cys Ser Asp Leu Gly Leu Ser Glu Leu Pro Ser Asn Leu
50 55 60

Ser Val Phe Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Ser Met Asn Asn Ile Ser Gln
65 70 75 80

Leu Leu Pro Asn Pro Leu Pro Ser Leu Arg Phe Leu Glu Glu Leu Arg

85 90 95

Leu Ala Gly Asn Ala Leu Thr Tyr Ile Pro Lys Gly Ala Phe Thr Gly
100 105 110

Leu Tyr Ser Leu Lys Val Leu Met Leu Gln Asn Asn Gln Leu Arg His
115 120 125

Val Pro Thr Glu Ala Leu Gln Asn Leu Arg Ser Leu Gln Ser Leu Arg
130 135 140

Leu Asp Ala Asn His Ile Ser Tyr Val Pro Pro Ser Cys Phe Ser Gly
145 150 155 160

Leu His Ser Leu Arg His Leu Trp Leu Asp Asp Asn Ala Leu Thr Glu
165 170 175

Ile Pro Val Gln Ala Phe Arg Ser Leu Ser Ala Leu Gln Ala Met Thr
180 185 190

Leu Ala Leu Asn Lys Ile His His Ile Pro Asp Tyr Ala Phe Gly Asn
195 200 205

Leu Ser Ser Leu Val Val Leu His Leu His Asn Asn Arg Ile His Ser
210 215 220

Leu Gly Lys Lys Cys Phe Asp Gly Leu His Ser Leu Glu Thr Leu Asp
225 230 235 240

Leu Asn Tyr Asn Asn Leu Asp Glu Phe Pro Thr Ala Ile Arg Thr Leu
245 250 255

Ser Asn Leu Lys Glu Leu Gly Phe His Ser Asn Asn Ile Arg Ser Ile
260 265 270

Pro Glu Lys Ala Phe Val Gly Asn Pro Ser Leu Ile Thr Ile His Phe
275 280 285

Tyr Asp Asn Pro Ile Gln Phe Val Gly Arg Ser Ala Phe Gln His Leu
290 295 300

Pro Glu Leu Arg Thr Leu Thr Leu Asn Gly Ala Ser Gln Ile Thr Glu
305 310 315 320

Phe Pro Asp Leu Thr Gly Thr Ala Asn Leu Glu Ser Leu Thr Leu Thr
325 330 335

Gly Ala Gln Ile Ser Ser Leu Pro Gln Thr Val Cys Asn Gln Leu Pro

340 345 350

Asn Leu Gln Val Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Leu Leu Glu Asp Leu Pro
355 360 365

Ser Phe Ser Val Cys Gln Lys Leu Gln Lys Ile Asp Leu Arg His Asn
370 375 380

Glu Ile Tyr Glu Ile Lys Val Asp Thr Phe Gln Gln Leu Leu Ser Leu
385 390 395 400

Arg Ser Leu Asn Leu Ala Trp Asn Lys Ile Ala Ile Ile His Pro Asn
405 410 415

Ala Phe Ser Thr Leu Pro Ser Leu Ile Lys Leu Asp Leu Ser Ser Asn
420 425 430

Leu Leu Ser Ser Phe Pro Ile Thr Gly Leu His Gly Leu Thr His Leu
435 440 445

Lys Leu Thr Gly Asn His Ala Leu Gln Ser Leu Ile Ser Ser Glu Asn
450 455 460

Phe Pro Glu Leu Lys Val Ile Glu Met Pro Tyr Ala Tyr Gln Cys Cys
465 470 475 480

Ala Phe Gly Val Cys Glu Asn Ala Tyr Lys Ile Ser Asn Gln Trp Asn
485 490 495

Lys Gly Asp Asn Ser Ser Met Asp Asp Leu His Lys Lys Asp Ala Gly
500 505 510

Met Phe Gln Ala Gln Asp Glu Arg Asp Leu Glu Asp Phe Leu Leu Asp
515 520 525

Phe Glu Glu Asp Leu Lys Ala Leu His Ser Val Gln Cys Ser Pro Ser
530 535 540

Pro Gly Pro Phe Lys Pro Cys Glu His Leu Leu Asp Gly Trp Leu Ile
545 550 555 560

Arg Ile Gly Val Trp Thr Ile Ala Val Leu Ala Leu Thr Cys Asn Ala
565 570 575

Leu Val Thr Ser Thr Val Phe Arg Ser Pro Leu Tyr Ile Ser Pro Ile
580 585 590

Lys Leu Leu Ile Gly Val Ile Ala Ala Val Asn Met Leu Thr Gly Val

595 600 605

Ser Ser Ala Val Leu Ala Gly Val Asp Ala Phe Thr Phe Gly Ser Phe
610 615 620

Ala Arg His Gly Ala Trp Trp Glu Asn Gly Val Gly Cys His Val Ile
625 630 635 640

Gly Phe Leu Ser Ile Phe Ala Ser Glu Ser Ser Val Phe Leu Leu Thr
645 650 655

Leu Ala Ala Leu Glu Arg Gly Phe Ser Val Lys Tyr Ser Ala Lys Phe
660 665 670

Glu Thr Lys Ala Pro Phe Ser Ser Leu Lys Val Ile Ile Leu Leu Cys
675 680 685

Ala Leu Leu Ala Leu Thr Met Ala Ala Val Pro Leu Leu Gly Gly Ser
690 695 700

Lys Tyr Gly Ala Ser Pro Leu Cys Leu Pro Leu Pro Phe Gly Glu Pro
705 710 715 720

Ser Thr Met Gly Tyr Met Val Ala Leu Ile Leu Leu Asn Ser Leu Cys
725 730 735

Phe Leu Met Met Thr Ile Ala Tyr Thr Lys Leu Tyr Cys Asn Leu Asp
740 745 750

Lys Gly Asp Leu Glu Asn Ile Trp Asp Cys Ser Met Val Lys His Ile
755 760 765

Ala Leu Leu Leu Phe Thr Asn Cys Ile Leu Asn Cys Pro Val Ala Phe
770 775 780

Leu Ser Phe Ser Ser Leu Ile Asn Leu Thr Phe Ile Ser Pro Glu Val
785 790 795 800

Ile Lys Phe Ile Leu Leu Val Val Val Pro Leu Pro Ala Cys Leu Asn
805 810 815

Pro Leu Leu Tyr Ile Leu Phe Asn Pro His Phe Lys Glu Asp Leu Val
820 825 830

Ser Leu Arg Lys Gln Thr Tyr Val Trp Thr Arg Ser Lys His Pro Ser
835 840 845

Leu Met Ser Ile Asn Ser Asp Asp Val Glu Lys Gln Ser Cys Asp Ser

850 855 860

Thr Gln Ala Leu Val Thr Phe Thr Ser Ser Ser Ile Thr Tyr Asp Leu
865 870 875 880

Pro Pro Ser Ser Val Pro Ser Pro Ala Tyr Pro Val Thr Glu Ser Cys
885 890 895

His Leu Ser Ser Val Ala Phe Val Pro Cys Leu
900 905

<210> 161
<211> 3977
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 161
ggatggtgcc ttgagtgaat gaccccccttg gagaacattc ttccgcatcc ctcgcctcaa 60

gccagcctca gacagaaaac tgaagattca gcagatccag tgcttcctgc tcctcttctg 120

cccaggaaca cgcttgcctt ccccaaggct tccagaagct ctgaggcagg aggcaccaag 180

ttctacctca tgtttggagg atcttgctag ctatggccct cgtactcggc tccctgttgc 240

tgctggggct gtgcgggaac tccttttcag gagggcagcc ttcatccaca gatgctccta 300

aggcttggaa ttatgaattg cctgcaacaa attatgagac ccaagactcc cataaagctg 360

gacccattgg cattctcttt gaactagtgc atatctttct ctatgtggta cagccgcgtg 420

atttcccaga agatactttg agaaaattct tacagaaggc atatgaatcc aaaattgatt 480

atgacaagcc agaaactgta atcttaggtc taaagattgt ctactatgaa gcagggatta 540

ttctatgctg tgtcctgggg ctgctgttta ttattctgat gcctctggtg gggtatttct 600

tttgtatgtg tcgttgctgt aacaaatgtg gtggagaaat gcaccagcga cagaaggaaa 660

atgggccctt cctgaggaaa tgctttgcaa tctccctgtt ggtgatttgt ataataataa 720

gcattggcat cttctatggt tttgtggcaa atcaccaggt aagaacccgg atcaaaagga 780

gtcggaaact ggcagatagc aatttcaagg acttgcgaac tctcttgaat gaaactccag 840

agcaaatcaa atatatattg gcccagtaca acactaccaa ggacaaggcg ttcacagatc 900

tgaacagtat caattcagtg ctaggaggcg gaattcttga ccgactgaga cccaacatca 960

tccctgttct tgatgagatt aagtccatgg caacagcgat caaggagacc aaagaggcgt 1020

tggagaacat gaacagcacc ttgaagagct tgcaccaaca aagtacacag cttagcagca 1080

gtctgaccag cgtgaaaact agcctgcggt catctctcaa tgaccctctg tgcttggtgc 1140

atccatcaag tgaaacctgc aacagcatca gattgtctct aagccagctg aatagcaacc 1200

ctgaactgag gcagcttcca cccgtggatg cagaacttga caacgttaat aacgttctta 1260

ggacagattt ggatggcctg gtccaacagg gctatcaatc ccttaatgat atacctgaca 1320

gagtacaacg ccaaaccacg actgtcgtag caggtatcaa aagggtcttg aattccattg 1380

gttcagatat cgacaatgta actcagcgtc ttcctattca ggatatactc tcagcattct 1440

ctgtttatgt taataacact gaaagttaca tccacagaaa tttacctaca ttggaagagt 1500

atgattcata ctggtggctg ggtggcctgg tcatctgctc tctgctgacc ctcatcgtga 1560

ttttttacta cctgggctta ctgtgtggcg tgtgcggcta tgacaggcat gccaccccga 1620

ccacccgagg ctgtgtctcc aacaccggag gcgtcttcct catggttgga gttggattaa 1680

gtttcctctt ttgctggata ttgatgatca ttgtggttct tacctttgtc tttggtgcaa 1740

atgtggaaaa actgatctgt gaaccttaca cgagcaagga attattccgg gttttggata 1800

caccctactt actaaatgaa gactgggaat actatctctc tgggaagcta tttaataaat 1860

caaaaatgaa gctcactttt gaacaagttt acagtgactg caaaaaaaat agaggcactt 1920

acggcactct tcacctgcag aacagcttca atatcagtga acatctcaac attaatgagc 1980

atactggaag cataagcagt gaattggaaa gtctgaaggt aaatcttaat atctttctgt 2040

tgggtgcagc aggaagaaaa aaccttcagg attttgctgc ttgtggaata gacagaatga 2100

attatgacag ctacttggct cagactggta aatcccccgc aggagtgaat cttttatcat 2160

ttgcatatga tctagaagca aaagcaaaca gtttgccccc aggaaatttg aggaactccc 2220

tgaaaagaga tgcacaaact attaaaacaa ttcaccagca acgagtcctt cctatagaac 2280

aatcactgag cactctatac caaagcgtca agatacttca acgcacaggg aatggattgt 2340

tggagagagt aactaggatt ctagcttctc tggattttgc tcagaacttc atcacaaaca 2400

atacttcctc tgttattatt gaggaaacta agaagtatgg gagaacaata ataggatatt 2460

ttgaacatta tctgcagtgg atcgagttct ctatcagtga gaaagtggca tcgtgcaaac 2520

ctgtggccac cgctctagat actgctgttg atgtctttct gtgtagctac attatcgacc 2580

ccttgaattt gttttggttt ggcataggaa aagctactgt atttttactt ccggctctaa 2640

tttttgcggt aaaactggct aagtactatc gtcgaatgga ttcggaggac gtgtacgatg 2700

atgttgaaac tatacccatg aaaaatatgg aaaatggtaa taatggttat cataaagatc 2760

atgtatatgg tattcacaat cctgttatga caagcccatc acaacattga tagctgatgt 2820

tgaaactgct tgagcatcag gatactcaaa gtggaaagga tcacagattt ttggtagttt 2880

ctgggtctac aaggactttc caaatccagg agcaacgcca gtggcaacgt agtgactcag 2940

gcgggcacca aggcaacggc accattggtc tctgggtagt gctttaagaa tgaacacaat 3000

cacgttatag tccatggtcc atcactattc aaggatgact ccctcccttc ctgtctattt 3060

ttgtttttta ctttttaca ctgagtttct atttagacac tacaacatat ggggtgtttg 3120

ttcccattgg atgcatttct atcaaaactc tatcaaatgt gatggctaga ttctaacata 3180

ttgccatgtg tggagtgtgc tgaacacaca ccagtttaca ggaaagatgc attttgtgta 3240

cagtaaacgg tgtatatacc ttttgttacc acagagtttt ttaaacaaat gagtattata 3300

ggactttctt ctaaatgagc taaataagtc accattgact tcttggtgct gttgaaaata 3360

atccattttc actaaaagtg tgtgaaacct acagcatatt cttcacgcag agattttcat 3420

ctattatact ttatcaaaga ttggccatgt tccacttgga aatggcatgc aaaagcaatc 3480

atagagaaac ctgcgtaact ccatctgaca aattcaaaag agagagagag atcttgagag 3540

agaaatgctg ttcgttcaaa agtggagttg ttttaacaga tgccaattac ggtgtacagt 3600

ttaacagagt tttctgttgc attaggataa acattaattg gagtgcagct aacatgagta 3660

tcatcagact agtatcaagt gttctaaaat gaaatatgag aagatcctgt cacaattctt 3720

agatctggtg tccagcatgg atgaaacctt tgagtttggt ccctaaattt gcatgaaagc 3780

acaaggtaaa tattcatttg cttcaggagt ttcatgttgg atctgtcatt atcaaaagtg 3840

atcagcaatg aagaactggt cggacaaaat ttaacgttga tgtaatgaaa ttccagatgt 3900

aggcattccc cccaggtctt ttcatgtgca gattgcagtt ctgattcatt tgaataaaaa 3960

ggaacttgga aaacatg 3977

<210> 162
<211> 865
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 162

Met Ala Leu Val Leu Gly Ser Leu Leu Leu Leu Gly Leu Cys Gly Asn
1 5 10 15

Ser Phe Ser Gly Gly Gln Pro Ser Ser Thr Asp Ala Pro Lys Ala Trp
20 25 30

Asn Tyr Glu Leu Pro Ala Thr Asn Tyr Glu Thr Gln Asp Ser His Lys
35 40 45

Ala Gly Pro Ile Gly Ile Leu Phe Glu Leu Val His Ile Phe Leu Tyr
50 55 60

Val Val Gln Pro Arg Asp Phe Pro Glu Asp Thr Leu Arg Lys Phe Leu
65 70 75 80

Gln Lys Ala Tyr Glu Ser Lys Ile Asp Tyr Asp Lys Pro Glu Thr Val
85 90 95

Ile Leu Gly Leu Lys Ile Val Tyr Tyr Glu Ala Gly Ile Ile Leu Cys
100 105 110

Cys Val Leu Gly Leu Leu Phe Ile Ile Leu Met Pro Leu Val Gly Tyr

115 120 125

Phe Phe Cys Met Cys Arg Cys Cys Asn Lys Cys Gly Gly Glu Met His
130 135 140

Gln Arg Gln Lys Glu Asn Gly Pro Phe Leu Arg Lys Cys Phe Ala Ile
145 150 155 160

Ser Leu Leu Val Ile Cys Ile Ile Ile Ser Ile Gly Ile Phe Tyr Gly
165 170 175

Phe Val Ala Asn His Gln Val Arg Thr Arg Ile Lys Arg Ser Arg Lys
180 185 190

Leu Ala Asp Ser Asn Phe Lys Asp Leu Arg Thr Leu Leu Asn Glu Thr
195 200 205

Pro Glu Gln Ile Lys Tyr Ile Leu Ala Gln Tyr Asn Thr Thr Lys Asp
210 215 220

Lys Ala Phe Thr Asp Leu Asn Ser Ile Asn Ser Val Leu Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ile Leu Asp Arg Leu Arg Pro Asn Ile Ile Pro Val Leu Asp Glu Ile
245 250 255

Lys Ser Met Ala Thr Ala Ile Lys Glu Thr Lys Glu Ala Leu Glu Asn
260 265 270

Met Asn Ser Thr Leu Lys Ser Leu His Gln Gln Ser Thr Gln Leu Ser
275 280 285

Ser Ser Leu Thr Ser Val Lys Thr Ser Leu Arg Ser Ser Leu Asn Asp
290 295 300

Pro Leu Cys Leu Val His Pro Ser Ser Glu Thr Cys Asn Ser Ile Arg
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Gln Leu Asn Ser Asn Pro Glu Leu Arg Gln Leu Pro
325 330 335

Pro Val Asp Ala Glu Leu Asp Asn Val Asn Asn Val Leu Arg Thr Asp
340 345 350

Leu Asp Gly Leu Val Gln Gln Gly Tyr Gln Ser Leu Asn Asp Ile Pro
355 360 365

Asp Arg Val Gln Arg Gln Thr Thr Thr Val Val Ala Gly Ile Lys Arg

370 375 380

Val Leu Asn Ser Ile Gly Ser Asp Ile Asp Asn Val Thr Gln Arg Leu
385 390 395 400

Pro Ile Gln Asp Ile Leu Ser Ala Phe Ser Val Tyr Val Asn Asn Thr
405 410 415

Glu Ser Tyr Ile His Arg Asn Leu Pro Thr Leu Glu Glu Tyr Asp Ser
420 425 430

Tyr Trp Trp Leu Gly Gly Leu Val Ile Cys Ser Leu Leu Thr Leu Ile
435 440 445

Val Ile Phe Tyr Tyr Leu Gly Leu Leu Cys Gly Val Cys Gly Tyr Asp
450 455 460

Arg His Ala Thr Pro Thr Thr Arg Gly Cys Val Ser Asn Thr Gly Gly
465 470 475 480

Val Phe Leu Met Val Gly Val Gly Leu Ser Phe Leu Phe Cys Trp Ile
485 490 495

Leu Met Ile Ile Val Val Leu Thr Phe Val Phe Gly Ala Asn Val Glu
500 505 510

Lys Leu Ile Cys Glu Pro Tyr Thr Ser Lys Glu Leu Phe Arg Val Leu
515 520 525

Asp Thr Pro Tyr Leu Leu Asn Glu Asp Trp Glu Tyr Tyr Leu Ser Gly
530 535 540

Lys Leu Phe Asn Lys Ser Lys Met Lys Leu Thr Phe Glu Gln Val Tyr
545 550 555 560

Ser Asp Cys Lys Lys Asn Arg Gly Thr Tyr Gly Thr Leu His Leu Gln
565 570 575

Asn Ser Phe Asn Ile Ser Glu His Leu Asn Ile Asn Glu His Thr Gly
580 585 590

Ser Ile Ser Ser Glu Leu Glu Ser Leu Lys Val Asn Leu Asn Ile Phe
595 600 605

Leu Leu Gly Ala Ala Gly Arg Lys Asn Leu Gln Asp Phe Ala Ala Cys
610 615 620

Gly Ile Asp Arg Met Asn Tyr Asp Ser Tyr Leu Ala Gln Thr Gly Lys

625 630 635 640

Ser Pro Ala Gly Val Asn Leu Leu Ser Phe Ala Tyr Asp Leu Glu Ala
645 650 655

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

Asp Ala Gln Thr Ile Lys Thr Ile His Gln Gln Arg Val Leu Pro Ile
675 680 685

Glu Gln Ser Leu Ser Thr Leu Tyr Gln Ser Val Lys Ile Leu Gln Arg
690 695 700

Thr Gly Asn Gly Leu Leu Glu Arg Val Thr Arg Ile Leu Ala Ser Leu
705 710 715 720

Asp Phe Ala Gln Asn Phe Ile Thr Asn Asn Thr Ser Ser Val Ile Ile
725 730 735

Glu Glu Thr Lys Lys Tyr Gly Arg Thr Ile Ile Gly Tyr Phe Glu His
740 745 750

Tyr Leu Gln Trp Ile Glu Phe Ser Ile Ser Glu Lys Val Ala Ser Cys
755 760 765

Lys Pro Val Ala Thr Ala Leu Asp Thr Ala Val Asp Val Phe Leu Cys
770 775 780

Ser Tyr Ile Ile Asp Pro Leu Asn Leu Phe Trp Phe Gly Ile Gly Lys
785 790 795 800

Ala Thr Val Phe Leu Leu Pro Ala Leu Ile Phe Ala Val Lys Leu Ala
805 810 815

Lys Tyr Tyr Arg Arg Met Asp Ser Glu Asp Val Tyr Asp Asp Val Glu
820 825 830

Thr Ile Pro Met Lys Asn Met Glu Asn Gly Asn Asn Gly Tyr His Lys
835 840 845

Asp His Val Tyr Gly Ile His Asn Pro Val Met Thr Ser Pro Ser Gln
850 855 860

His
865

<210> 163

<211> 3858
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 163
ctactttatt ctgataaaac aggtctatgc agctaccagg acaatggaat ctacgttgac 60

tttagcaacg gaacaacctg ttaagaagaa cactcttaag aaatataaaa tagcttgcat 120

tgttcttctt gctttgctgg tgatcatgtc acttggatta ggcctggggc ttggactcag 180

gaaactggaa aagcaaggca gctgcaggaa gaagtgcttt gatgcatcat ttagaggact 240

ggagaactgc cggtgtgatg tggcatgtaa agaccgaggt gattgctgct gggattttga 300

agacacctgt gtggaatcaa ctcgaatatg gatgtgcaat aaatttcgtt gtggagagac 360

cagattagag gccagccttt gctcttgttc agatgactgt ttgcagaaga aagattgctg 420

tgctgactat aagagtgttt gccaaggaga aacctcatgg ctggaagaaa actgtgacac 480

agcccagcag tctcagtgcc cagaagggtt tgacctgcca ccagttatct tgttttctat 540

ggatggattt agagctgaat atttatacac atgggatact ttaatgccaa atatcaataa 600

actgaaaaca tgtggaattc attcaaaata catgagagct atgtatccta ccaaaacctt 660

cccaaatcat tacaccattg tcacgggctt gtatccagag tcacatggca tcattgacaa 720

taatatgtat gatgtaaatc tcaacaagaa tttttcactt tcttcaaagg aacaaaataa 780

tccagcctgg tggcatgggc aaccaatgtg gctgacagca atgtatcaag gtttaaaagc 840

cgctacctac ttttggcccg gatcagaagt ggctataaat ggctcctttc cttccatata 900

catgccttac aacggaagtg tcccatttga agagaggatt tctacactgt taaaatggct 960

ggacctgccc aaagctgaaa gacccaggtt ttataccatg tattttgaag aacctgattc 1020

ctctggacat gcaggtggac cagtcagtgc cagagtaatt aaagccttac aggtagtaga 1080

tcatgctttt gggatgttga tggaaggcct gaagcagcgg aatttgcaca actgtgtcaa 1140

tatcatcctt ctggctgacc atggaatgga ccagacttat tgtaacaaga tggaatacat 1200

gactgattat tttcccagaa taaacttctt ctacatgtac gaagggcctg ccccccgcat 1260

ccgagctcat aatatacctc atgacttttt tagttttaat tctgaggaaa ttgttagaaa 1320

cctcagttgc cgaaaacctg atcagcattt caagccctat ttgactcctg atttgccaaa 1380

gcgactgcac tatgccaaga acgtcagaat cgacaaagtt catctctttg tggatcaaca 1440

gtggctggct gttaggagta aatcaaatac aaattgtgga ggaggcaacc atggttataa 1500

caatgagttt aggagcatgg aggctatctt tctggcacat ggacccagtt ttaaagagaa 1560

gactgaagtt gaaccatttg aaaatattga agtctataac ctaatgtgtg atcttctacg 1620

cattcaacca gcaccaaaca atggaaccca tggtagttta aaccatcttc tgaaggtgcc 1680

tttttatgag ccatcccatg cagaggaggt gtcaaagttt tctgtttgtg gctttgctaa 1740

tccattgccc acagagtctc ttgactgttt ctgccctcac ctacaaaata gtactcagct 1800

ggaacaagtg aatcagatgc taaatctcac ccaagaagaa ataacagcaa cagtgaaagt 1860

aaatttgcca tttgggaggc ctagggtact gcagaagaac gtggaccact gtctccttta 1920

ccacagggaa tatgtcagtg gatttggaaa agctatgagg atgcccatgt ggagttcata 1980

cacagtcccc cagttgggag acacatcgcc tctgcctccc actgtcccag actgtctgcg 2040

ggctgatgtc agggttcctc cttctgagag ccaaaaatgt tccttctatt tagcagacaa 2100

gaatatcacc cacggcttcc tctatcctcc tgccagcaat agaacatcag atagccaata 2160

tgatgcttta attactagca atttggtacc tatgtatgaa gaattcagaa aaatgtggga 2220

ctacttccac agtgttcttc ttataaaaca tgccacagaa agaaatggag taaatgtggt 2280

tagtggacca atatttgatt ataattatga tggccatttt gatgctccag atgaaattac 2340

caaacattta gccaacactg atgttcccat cccaacacac tactttgtgg tgctgaccag 2400

ttgtaaaaac aagagccaca caccggaaaa ctgccctggg tggctggatg tcctaccctt 2460

tatcatccct caccgaccta ccaacgtgga gagctgtcct gaaggtaaac cagaagctct 2520

ttgggttgaa gaaagattta cagctcacat tgcccgggtc cgtgatgtag aacttctcac 2580

tgggcttgac ttctatcagg ataaagtgca gcctgtctct gaaattttgc aactaaagac 2640

atatttacca acatttgaaa ccactattta acttaataat gtctacttaa tatataattt 2700

actgtataaa gtaattttgg caaaatataa gtgatttttt ctggagaatt gtaaaataaa 2760

gttttctatt tttccttaaa aaaaaaaccg gaattccggg cttgggaggc tgaggcagga 2820

gactcgcttg aacccgggag gcagaggttg cagtgagcca agattgcgcc attgcactcc 2880

agagcctggg tgacagagca agactacatc tcaaaaaata aataaataaa ataaaagtaa 2940

caataaaaat aaaaagaaca gcagagagaa tgagcaagga gaaatgtcac aaactattgc 3000

aaaatactgt tacactgggt tggctctcca agaagatact ggaatctctt cagccatttg 3060

cttttcagaa gtagaaacca gcaaaccacc tctaagcgga gaacatacga ttctttatta 3120

agtagctctg gggaaggaaa gaataaaagt tgatagctcc ctgattggga aaaaatgcac 3180

aattaataaa gaatgaagat gaaagaaagc atgcttatgt tgtaacacaa aaaaaattca 3240

caaacgttgg tggaaggaaa acagtataga aaacattact ttaactaaaa gctggaaaaa 3300

ttttcagttg ggatgcgact gacaaaaaga acgggatttc caggcataaa gttggcgtga 3360

gctacagagg gcaccatgtg gctcagtgga agacccttca agattcaaag ttccatttga 3420

cagagcaaag gcacttcgca aggagaaggg tttaaattat gggtccaaaa gccaagtggt 3480

aaagcgagca atttgcagca taactgcttc tcctagacag ggctgagtgg gcaaaatacg 3540

acagtacaca cagtgactat tagccactgc cagaaacagg ctgaacagcc ctgggagaca 3600

agggaaggca ggtggtggga gttgttcatg gagagaaagg agagttttag aaccagcaca 3660

tccactggag atgctgggcc accagacccc tcccagtcaa taaagtctgg tgcctcattt 3720

gatctcagcc tcatcatgac cctggagaga ccctgatacc atctgccagt ccccgacagc 3780

ttaggcactc cttgccatca acctgacccc ccgagtggtt ctccaggctc cctgccccac 3840

ccattcaggc cggaattc 3858

<210> 164
<211> 875
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 164

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

Thr Leu Lys Lys Tyr Lys Ile Ala Cys Ile Val Leu Leu Ala Leu Leu
20 25 30

Val Ile Met Ser Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Arg Lys Leu
35 40 45

Glu Lys Gln Gly Ser Cys Arg Lys Lys Cys Phe Asp Ala Ser Phe Arg
50 55 60

Gly Leu Glu Asn Cys Arg Cys Asp Val Ala Cys Lys Asp Arg Gly Asp
65 70 75 80

Cys Cys Trp Asp Phe Glu Asp Thr Cys Val Glu Ser Thr Arg Ile Trp
85 90 95

Met Cys Asn Lys Phe Arg Cys Gly Glu Thr Arg Leu Glu Ala Ser Leu
100 105 110

Cys Ser Cys Ser Asp Asp Cys Leu Gln Lys Lys Asp Cys Cys Ala Asp
115 120 125

Tyr Lys Ser Val Cys Gln Gly Glu Thr Ser Trp Leu Glu Glu Asn Cys
130 135 140

Asp Thr Ala Gln Gln Ser Gln Cys Pro Glu Gly Phe Asp Leu Pro Pro
145 150 155 160

Val Ile Leu Phe Ser Met Asp Gly Phe Arg Ala Glu Tyr Leu Tyr Thr
165 170 175

Trp Asp Thr Leu Met Pro Asn Ile Asn Lys Leu Lys Thr Cys Gly Ile
180 185 190

His Ser Lys Tyr Met Arg Ala Met Tyr Pro Thr Lys Thr Phe Pro Asn

195 200 205

His Tyr Thr Ile Val Thr Gly Leu Tyr Pro Glu Ser His Gly Ile Ile
210 215 220

Asp Asn Asn Met Tyr Asp Val Asn Leu Asn Lys Asn Phe Ser Leu Ser
225 230 235 240

Ser Lys Glu Gln Asn Asn Pro Ala Trp Trp His Gly Gln Pro Met Trp
245 250 255

Leu Thr Ala Met Tyr Gln Gly Leu Lys Ala Ala Thr Tyr Phe Trp Pro
260 265 270

Gly Ser Glu Val Ala Ile Asn Gly Ser Phe Pro Ser Ile Tyr Met Pro
275 280 285

Tyr Asn Gly Ser Val Pro Phe Glu Glu Arg Ile Ser Thr Leu Leu Lys
290 295 300

Trp Leu Asp Leu Pro Lys Ala Glu Arg Pro Arg Phe Tyr Thr Met Tyr
305 310 315 320

Phe Glu Glu Pro Asp Ser Ser Gly His Ala Gly Gly Pro Val Ser Ala
325 330 335

Arg Val Ile Lys Ala Leu Gln Val Val Asp His Ala Phe Gly Met Leu
340 345 350

Met Glu Gly Leu Lys Gln Arg Asn Leu His Asn Cys Val Asn Ile Ile
355 360 365

Leu Leu Ala Asp His Gly Met Asp Gln Thr Tyr Cys Asn Lys Met Glu
370 375 380

Tyr Met Thr Asp Tyr Phe Pro Arg Ile Asn Phe Phe Tyr Met Tyr Glu
385 390 395 400

Gly Pro Ala Pro Arg Ile Arg Ala His Asn Ile Pro His Asp Phe Phe
405 410 415

Ser Phe Asn Ser Glu Glu Ile Val Arg Asn Leu Ser Cys Arg Lys Pro
420 425 430

Asp Gln His Phe Lys Pro Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Pro Lys Arg Leu
435 440 445

His Tyr Ala Lys Asn Val Arg Ile Asp Lys Val His Leu Phe Val Asp

450 455 460

Gln Gln Trp Leu Ala Val Arg Ser Lys Ser Asn Thr Asn Cys Gly Gly
465 470 475 480

Gly Asn His Gly Tyr Asn Asn Glu Phe Arg Ser Met Glu Ala Ile Phe
485 490 495

Leu Ala His Gly Pro Ser Phe Lys Glu Lys Thr Glu Val Glu Pro Phe
500 505 510

Glu Asn Ile Glu Val Tyr Asn Leu Met Cys Asp Leu Leu Arg Ile Gln
515 520 525

Pro Ala Pro Asn Asn Gly Thr His Gly Ser Leu Asn His Leu Leu Lys
530 535 540

Val Pro Phe Tyr Glu Pro Ser His Ala Glu Glu Val Ser Lys Phe Ser
545 550 555 560

Val Cys Gly Phe Ala Asn Pro Leu Pro Thr Glu Ser Leu Asp Cys Phe
565 570 575

Cys Pro His Leu Gln Asn Ser Thr Gln Leu Glu Gln Val Asn Gln Met
580 585 590

Leu Asn Leu Thr Gln Glu Glu Ile Thr Ala Thr Val Lys Val Asn Leu
595 600 605

Pro Phe Gly Arg Pro Arg Val Leu Gln Lys Asn Val Asp His Cys Leu
610 615 620

Leu Tyr His Arg Glu Tyr Val Ser Gly Phe Gly Lys Ala Met Arg Met
625 630 635 640

Pro Met Trp Ser Ser Tyr Thr Val Pro Gln Leu Gly Asp Thr Ser Pro
645 650 655

Leu Pro Pro Thr Val Pro Asp Cys Leu Arg Ala Asp Val Arg Val Pro
660 665 670

Pro Ser Glu Ser Gln Lys Cys Ser Phe Tyr Leu Ala Asp Lys Asn Ile
675 680 685

Thr His Gly Phe Leu Tyr Pro Pro Ala Ser Asn Arg Thr Ser Asp Ser
690 695 700

Gln Tyr Asp Ala Leu Ile Thr Ser Asn Leu Val Pro Met Tyr Glu Glu

705 710 715 720

Phe Arg Lys Met Trp Asp Tyr Phe His Ser Val Leu Leu Ile Lys His
725 730 735

Ala Thr Glu Arg Asn Gly Val Asn Val Val Ser Gly Pro Ile Phe Asp
740 745 750

Tyr Asn Tyr Asp Gly His Phe Asp Ala Pro Asp Glu Ile Thr Lys His
755 760 765

Leu Ala Asn Thr Asp Val Pro Ile Pro Thr His Tyr Phe Val Val Leu
770 775 780

Thr Ser Cys Lys Asn Lys Ser His Thr Pro Glu Asn Cys Pro Gly Trp
785 790 795 800

Leu Asp Val Leu Pro Phe Ile Ile Pro His Arg Pro Thr Asn Val Glu
805 810 815

Ser Cys Pro Glu Gly Lys Pro Glu Ala Leu Trp Val Glu Glu Arg Phe
820 825 830

Thr Ala His Ile Ala Arg Val Arg Asp Val Glu Leu Leu Thr Gly Leu
835 840 845

Asp Phe Tyr Gln Asp Lys Val Gln Pro Val Ser Glu Ile Leu Gln Leu
850 855 860

Lys Thr Tyr Leu Pro Thr Phe Glu Thr Thr Ile
865 870 875

<210> 165
<211> 585
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 165
caacgcagag ttgggagcaa ctccagagcc tccttcaaga tgctgctggt cctgctctca 60

gtggtccttc tggctctgag ctcagctcag agcacagata atgatgtgaa ctatgaagac 120

tttactttca ccataccaga tgtagaggac tcaagtcaga gaccagatca gggaccccag 180

agacctcctc ctgaaggact cctacctaga ccccctggtg atagtggtaa ccaagatgat 240

ggtcctcagc agagaccacc aaaaccagga ggccatcacc gccatcctcc cccacctcct 300

tttcaaaatc agcaacgacc accccgacga ggacaccgtc aactctctct accccgattt 360

ccttctgtca gcctgcagga agcatcatca ttcttccaga gggacagacc agcaagacat 420

ccccaggagc aaccactctg gtaatctaga attcagtggc agaaaataaa taagaagata 480

acttccttca gaaagccatg acattgaaat aatgtggtca taactctttc ttcagtatac 540

caataaaata ttaatagcat gcaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 585

<210> 166
<211> 134
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 166

Met Leu Leu Val Leu Leu Ser Val Val Leu Leu Ala Leu Ser Ser Ala
1 5 10 15

Gln Ser Thr Asp Asn Asp Val Asn Tyr Glu Asp Phe Thr Phe Thr Ile
20 25 30

Pro Asp Val Glu Asp Ser Ser Gln Arg Pro Asp Gln Gly Pro Gln Arg
35 40 45

Pro Pro Pro Glu Gly Leu Leu Pro Arg Pro Pro Gly Asp Ser Gly Asn
50 55 60

Gln Asp Asp Gly Pro Gln Gln Arg Pro Pro Lys Pro Gly Gly His His
65 70 75 80

Arg His Pro Pro Pro Pro Pro Phe Gln Asn Gln Gln Arg Pro Pro Arg
85 90 95

Arg Gly His Arg Gln Leu Ser Leu Pro Arg Phe Pro Ser Val Ser Leu
100 105 110

Gln Glu Ala Ser Ser Phe Phe Gln Arg Asp Arg Pro Ala Arg His Pro
115 120 125

Gln Glu Gln Pro Leu Trp
130

<210> 167
<211> 3850
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 167
gaccagagag aagcgtgggg aagagtgggc tgagggactc cactagaggc tgtccatctg 60

gattccctgc ctccctagga gcccaacaga gcaaagcaag tgggcacaag gagtatggtt 120

ctaacgtgat tggggtcatg aagacgttgc tgttggactt ggctttgtgg tcactgctct 180

tccagcccgg gtggctgtcc tttagttccc aggtgagtca gaactgccac aatggcagct 240

atgaaatcag cgtcctgatg atgggcaact cagcctttgc agagcccctg aaaaacttgg 300

aagatgcggt gaatgagggg ctggaaatag tgagaggacg tctgcaaaat gctggcctaa 360

atgtgactgt gaacgctact ttcatgtatt cggatggtct gattcataac tcaggcgact 420

gccggagtag cacctgtgaa ggcctcgacc tactcaggaa aatttcaaat gcacaacgga 480

tgggctgtgt cctcataggg ccctcatgta catactccac cttccagatg taccttgaca 540

cagaattgag ctaccccatg atctcagctg gaagttttgg attgtcatgt gactataaag 600

aaaccttaac caggctgatg tctccagcta gaaagttgat gtacttcttg gttaactttt 660

ggaaaaccaa cgatctgccc ttcaaaactt attcctggag cacttcgtat gtttacaaga 720

atggtacaga aactgaggac tgtttctggt accttaatgc tctggaggct agcgtttcct 780

atttctccca cgaactcggc tttaaggtgg tgttaagaca agataaggag tttcaggata 840

tcttaatgga ccacaacagg aaaagcaatg tgattattat gtgtggtggt ccagagttcc 900

tctacaagct gaagggtgac cgagcagtgg ctgaagacat tgtcattatt ctagtggatc 960

ttttcaatga ccagtacttt gaggacaatg tcacagcccc tgactatatg aaaaatgtcc 1020

ttgttctgac gctgtctcct gggaattccc ttctaaatag ctctttctcc aggaatctat 1080

caccaacaaa acgagacttt gctcttgcct atttgaatgg aatcctgctc tttggacata 1140

tgctgaagat atttcttgaa aatggagaaa atattaccac ccccaaattt gctcatgctt 1200

tcaggaatct cacttttgaa gggtatgacg gtccagtgac cttggatgac tgggggggatg 1260

ttgacagtac catggtgctt ctgtatacct ctgtggacac caagaaatac aaggttcttt 1320

tgacctatga tacccacgta aataagacct atcctgtgga tatgagcccc acattcactt 1380

ggaagaactc taaacttcct aatgatatta caggccgggg ccctcagatc ctgatgattg 1440

cagtcttcac cctcactgga gctgtggtgc tgctcctgct cgtcgctctc ctgatgctca 1500

gaaaatatag aaaagattat gaacttcgtc agaaaaaatg gtcccacatt cctcctgaaa 1560

atatctttcc tctggagacc aatgagacca atcatgttag cctcaagatc gatgatgaca 1620

aaagacgaga tacaatccag agactacgac agtgcaaata cgacaaaaag cgagtgattc 1680

tcaaagatct caagcacaat gatggtaatt tcactgaaaa acagaagata gaattgaaca 1740

agttgcttca gattgactat tacaacctga ccaagttcta cggcacagtg aaacttgata 1800

ccatgatctt cggggtgata gaatactgtg agagaggatc cctccgggaa gttttaaatg 1860

acacaatttc ctaccctgat ggcacattca tggattggga gtttaagatc tctgtcttgt 1920

atgacattgc taagggaatg tcatatctgc actccagtaa gacagaagtc catggtcgtc 1980

tgaaatctac caactgcgta gtggacagta gaatggtggt gaagatcact gattttggct 2040

gcaattccat tttacctcca aaaaaggacc tgtggacagc tccagagcac ctccgccaag 2100

ccaacatctc tcagaaagga gatgtgtaca gctatgggat catcgcacag gagatcatcc 2160

tgcggaaaga aaccttctac actttgagct gtcgggaccg gaatgagaag attttcagag 2220

tggaaaattc caatggaatg aaacccttcc gcccagattt attcttggaa acagcagagg 2280

aaaaagagct agaagtgtac ctacttgtaa aaaactgttg ggaggaagat ccagaaaaga 2340

gaccagattt caaaaaaatt gagactacac ttgccaagat atttggactt tttcatgacc 2400

aaaaaaatga aagctatatg gataccttga tccgacgtct acagctatat tctcgaaacc 2460

tggaacatct ggtagaggaa aggacacagc tgtacaaggc agagagggac agggctgaca 2520

gacttaactt tatgttgctt ccaaggctag tggtaaagtc tctgaaggag aaaggctttg 2580

tggagccgga actatatgag gaagttacaa tctacttcag tgacattgta ggtttcacta 2640

ctatctgcaa atacagcacc cccatggaag tggtggacat gcttaatgac atctataaga 2700

gttttgacca cattgttgat catcatgatg tctacaaggt ggaaaccatc ggtgatgcgt 2760

acatggtggc tagtggtttg cctaagagaa atggcaatcg gcatgcaata gacattgcca 2820

agatggcctt ggaaatcctc agcttcatgg ggacctttga gctggagcat cttcctggcc 2880

tcccaatatg gattcgcatt ggagttcact ctggtccctg tgctgctgga gttgtgggaa 2940

tcaagatgcc tcgttattgt ctatttggag atacggtcaa cacagcctct aggatggaat 3000

ccactggcct ccctttgaga attcacgtga gtggctccac catagccatc ctgaagagaa 3060

ctgagtgcca gttcctttat gaagtgagag gagaaacata cttaaaggga agaggaaatg 3120

agactaccta ctggctgact gggatgaagg accagaaatt caacctgcca acccctccta 3180

ctgtggagaa tcaacagcgt ttgcaagcag aattttcaga catgattgcc aactctttac 3240

agaaaagaca ggcagcaggg ataagaagcc aaaaacccag acgggtagcc agctataaaa 3300

aaggcactct ggaatacttg cagctgaata ccacagacaa ggagagcacc tatttttaaa 3360

cctaaatgag gtataaggac tcacacaaat taaaatacag ctgcactgag gcagcgacct 3420

caagtgtcct gaaagcttac attttcctga gacctcaatg aagcagaaat gtacttaggc 3480

ttggctgccc tgtctggaac atggactttc ttgcatgaat cagatgtgtg ttctcagtga 3540

aataactacc ttccactctg gaaccttatt ccagcagttg ttccagggag cttctacctg 3600

gaaaagaaaa gaaatgaata gactatctag aacttgagaa gattttattc ttatttcatt 3660

tattttttgt ttgtttattt ttatcgtttt tgtttactgg ctttccttct gtattcataa 3720

gatttttaa attgtcataa ttatatttta aatacccatc ttcattaaag tatatttaac 3780

tcataatttt tgcagaaaat atgctatata ttaggcaaga ataaaagcta aaggtttccc 3840

aaaaaaaaaa 3850

<210> 168
<211> 1073
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 168

Met Lys Thr Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Trp Ser Leu Leu Phe Gln
1 5 10 15

Pro Gly Trp Leu Ser Phe Ser Ser Gln Val Ser Gln Asn Cys His Asn
20 25 30

Gly Ser Tyr Glu Ile Ser Val Leu Met Met Gly Asn Ser Ala Phe Ala
35 40 45

Glu Pro Leu Lys Asn Leu Glu Asp Ala Val Asn Glu Gly Leu Glu Ile
50 55 60

Val Arg Gly Arg Leu Gln Asn Ala Gly Leu Asn Val Thr Val Asn Ala
65 70 75 80

Thr Phe Met Tyr Ser Asp Gly Leu Ile His Asn Ser Gly Asp Cys Arg
85 90 95

Ser Ser Thr Cys Glu Gly Leu Asp Leu Leu Arg Lys Ile Ser Asn Ala
100 105 110

Gln Arg Met Gly Cys Val Leu Ile Gly Pro Ser Cys Thr Tyr Ser Thr
115 120 125

Phe Gln Met Tyr Leu Asp Thr Glu Leu Ser Tyr Pro Met Ile Ser Ala
130 135 140

Gly Ser Phe Gly Leu Ser Cys Asp Tyr Lys Glu Thr Leu Thr Arg Leu
145 150 155 160

Met Ser Pro Ala Arg Lys Leu Met Tyr Phe Leu Val Asn Phe Trp Lys
165 170 175

Thr Asn Asp Leu Pro Phe Lys Thr Tyr Ser Trp Ser Thr Ser Tyr Val
180 185 190

Tyr Lys Asn Gly Thr Glu Thr Glu Asp Cys Phe Trp Tyr Leu Asn Ala
195 200 205

Leu Glu Ala Ser Val Ser Tyr Phe Ser His Glu Leu Gly Phe Lys Val
210 215 220

Val Leu Arg Gln Asp Lys Glu Phe Gln Asp Ile Leu Met Asp His Asn
225 230 235 240

Arg Lys Ser Asn Val Ile Ile Met Cys Gly Gly Pro Glu Phe Leu Tyr
245 250 255

Lys Leu Lys Gly Asp Arg Ala Val Ala Glu Asp Ile Val Ile Ile Leu
260 265 270

Val Asp Leu Phe Asn Asp Gln Tyr Phe Glu Asp Asn Val Thr Ala Pro
275 280 285

Asp Tyr Met Lys Asn Val Leu Val Leu Thr Leu Ser Pro Gly Asn Ser
290 295 300

Leu Leu Asn Ser Ser Phe Ser Arg Asn Leu Ser Pro Thr Lys Arg Asp
305 310 315 320

Phe Ala Leu Ala Tyr Leu Asn Gly Ile Leu Leu Phe Gly His Met Leu
325 330 335

Lys Ile Phe Leu Glu Asn Gly Glu Asn Ile Thr Thr Pro Lys Phe Ala
340 345 350

His Ala Phe Arg Asn Leu Thr Phe Glu Gly Tyr Asp Gly Pro Val Thr
355 360 365

Leu Asp Asp Trp Gly Asp Val Asp Ser Thr Met Val Leu Leu Tyr Thr
370 375 380

Ser Val Asp Thr Lys Lys Tyr Lys Val Leu Leu Thr Tyr Asp Thr His
385 390 395 400

Val Asn Lys Thr Tyr Pro Val Asp Met Ser Pro Thr Phe Thr Trp Lys
405 410 415

Asn Ser Lys Leu Pro Asn Asp Ile Thr Gly Arg Gly Pro Gln Ile Leu
420 425 430

Met Ile Ala Val Phe Thr Leu Thr Gly Ala Val Val Leu Leu Leu Leu
435 440 445

Val Ala Leu Leu Met Leu Arg Lys Tyr Arg Lys Asp Tyr Glu Leu Arg
450 455 460

Gln Lys Lys Trp Ser His Ile Pro Pro Glu Asn Ile Phe Pro Leu Glu
465 470 475 480

Thr Asn Glu Thr Asn His Val Ser Leu Lys Ile Asp Asp Asp Lys Arg
485 490 495

Arg Asp Thr Ile Gln Arg Leu Arg Gln Cys Lys Tyr Asp Lys Lys Arg
500 505 510

Val Ile Leu Lys Asp Leu Lys His Asn Asp Gly Asn Phe Thr Glu Lys
515 520 525

Gln Lys Ile Glu Leu Asn Lys Leu Leu Gln Ile Asp Tyr Tyr Asn Leu
530 535 540

Thr Lys Phe Tyr Gly Thr Val Lys Leu Asp Thr Met Ile Phe Gly Val
545 550 555 560

Ile Glu Tyr Cys Glu Arg Gly Ser Leu Arg Glu Val Leu Asn Asp Thr
565 570 575

Ile Ser Tyr Pro Asp Gly Thr Phe Met Asp Trp Glu Phe Lys Ile Ser
580 585 590

Val Leu Tyr Asp Ile Ala Lys Gly Met Ser Tyr Leu His Ser Ser Lys
595 600 605

Thr Glu Val His Gly Arg Leu Lys Ser Thr Asn Cys Val Val Asp Ser
610 615 620

Arg Met Val Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Cys Asn Ser Ile Leu Pro
625 630 635 640

Pro Lys Lys Asp Leu Trp Thr Ala Pro Glu His Leu Arg Gln Ala Asn
645 650 655

Ile Ser Gln Lys Gly Asp Val Tyr Ser Tyr Gly Ile Ile Ala Gln Glu
660 665 670

Ile Ile Leu Arg Lys Glu Thr Phe Tyr Thr Leu Ser Cys Arg Asp Arg
675 680 685

Asn Glu Lys Ile Phe Arg Val Glu Asn Ser Asn Gly Met Lys Pro Phe
690 695 700

Arg Pro Asp Leu Phe Leu Glu Thr Ala Glu Glu Lys Glu Leu Glu Val
705 710 715 720

Tyr Leu Leu Val Lys Asn Cys Trp Glu Glu Asp Pro Glu Lys Arg Pro
725 730 735

Asp Phe Lys Lys Ile Glu Thr Thr Leu Ala Lys Ile Phe Gly Leu Phe
740 745 750

His Asp Gln Lys Asn Glu Ser Tyr Met Asp Thr Leu Ile Arg Arg Leu
755 760 765

Gln Leu Tyr Ser Arg Asn Leu Glu His Leu Val Glu Glu Arg Thr Gln
770 775 780

Leu Tyr Lys Ala Glu Arg Asp Arg Ala Asp Arg Leu Asn Phe Met Leu
785 790 795 800

Leu Pro Arg Leu Val Val Lys Ser Leu Lys Glu Lys Gly Phe Val Glu
805 810 815

Pro Glu Leu Tyr Glu Glu Val Thr Ile Tyr Phe Ser Asp Ile Val Gly
820 825 830

Phe Thr Thr Ile Cys Lys Tyr Ser Thr Pro Met Glu Val Val Asp Met
835 840 845

Leu Asn Asp Ile Tyr Lys Ser Phe Asp His Ile Val Asp His His Asp
850 855 860

Val Tyr Lys Val Glu Thr Ile Gly Asp Ala Tyr Met Val Ala Ser Gly
865 870 875 880

Leu Pro Lys Arg Asn Gly Asn Arg His Ala Ile Asp Ile Ala Lys Met
885 890 895

Ala Leu Glu Ile Leu Ser Phe Met Gly Thr Phe Glu Leu Glu His Leu
900 905 910

Pro Gly Leu Pro Ile Trp Ile Arg Ile Gly Val His Ser Gly Pro Cys
915 920 925

Ala Ala Gly Val Val Gly Ile Lys Met Pro Arg Tyr Cys Leu Phe Gly
930 935 940

Asp Thr Val Asn Thr Ala Ser Arg Met Glu Ser Thr Gly Leu Pro Leu
945 950 955 960

Arg Ile His Val Ser Gly Ser Thr Ile Ala Ile Leu Lys Arg Thr Glu
965 970 975

Cys Gln Phe Leu Tyr Glu Val Arg Gly Glu Thr Tyr Leu Lys Gly Arg
980 985 990

Gly Asn Glu Thr Thr Tyr Trp Leu Thr Gly Met Lys Asp Gln Lys Phe
995 1000 1005

Asn Leu Pro Thr Pro Pro Thr Val Glu Asn Gln Gln Arg Leu Gln
1010 1015 1020

Ala Glu Phe Ser Asp Met Ile Ala Asn Ser Leu Gln Lys Arg Gln
    1025 1030 1035

Ala Ala Gly Ile Arg Ser Gln Lys Pro Arg Arg Val Ala Ser Tyr
    1040 1045 1050

Lys Lys Gly Thr Leu Glu Tyr Leu Gln Leu Asn Thr Thr Asp Lys
    1055 1060 1065

Glu Ser Thr Tyr Phe
    1070

<210> 169
<211> 2744
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 169
ctcgtgccga attcggcacg agaccgcgtg ttcgcgcctg gtagagattt ctcgaagaca 60

ccagtgggcc cgtgtggaac caaacctgcg cgcgtggccg ggccgtggga caacgaggcc 120

gcggagacga aggcgcaatg gcgaggaagt tatctgtaat cttgatcctg acctttgccc 180

tctctgtcac aaatcccctt catgaactaa aagcagctgc tttcccccag accactgaga 240

aaattagtcc gaattgggaa tctggcatta atgttgactt ggcaatttcc acacggcaat 300

atcatctaca acagcttttc taccgctatg gagaaaataa ttctttgtca gttgaagggt 360

tcagaaaatt acttcaaaat ataggcatag ataagattaa aagaatccat atacaccatg 420

accacgacca tcactcagac cacgagcatc actcagacca tgagcgtcac tcagaccatg 480

agcatcactc agaccacgag catcactctg accataatca tgctgcttct ggtaaaaata 540

agcgaaaagc tctttgccca gaccatgact cagatagttc aggtaaagat cctagaaaca 600

gccaggggaa aggagctcac cgaccagaac atgccagtgg tagaaggaat gtcaaggaca 660

gtgttagtgc tagtgaagtg acctcaactg tgtacaacac tgtctctgaa ggaactcact 720

ttctagagac aatagagact ccaagacctg gaaaactctt ccccaaagat gtaagcagct 780

ccactccacc cagtgtcaca tcaaagagcc gggtgagccg gctggctggt aggaaaacaa 840

atgaatctgt gagtgagccc cgaaaaggct ttatgtattc cagaaacaca aatgaaaatc 900

ctcaggagtg tttcaatgca tcaaagctac tgacatctca tggcatgggc atccaggttc 960

cgctgaatgc aacagagttc aactatctct gtccagccat catcaaccaa attgatgcta 1020

gatcttgtct gattcataca agtgaaaaga aggctgaaat ccctccaaag acctattcat 1080

tacaaatagc ctgggttggt ggttttatag ccatttccat catcagtttc ctgtctctgc 1140

tgggggttat cttagtgcct ctcatgaatc gggtgttttt caaatttctc ctgagtttcc 1200

ttgtggcact ggccgttggg actttgagtg gtgatgcttt tttacacctt cttccacatt 1260

ctcatgcaag tcaccaccat agtcatagcc atgaagaacc agcaatggaa atgaaaagag 1320

gaccactttt cagtcatctg tcttctcaaa acatagaaga aagtgcctat tttgattcca 1380

cgtggaaggg tctaacagct ctaggaggcc tgtatttcat gtttcttgtt gaacatgtcc 1440

tcacattgat caaacaattt aaagataaga agaaaaagaa tcagaagaaa cctgaaaatg 1500

atgatgatgt ggagattaag aagcagttgt ccaagtatga atctcaactt tcaacaaatg 1560

aggagaaagt agatacagat gatcgaactg aaggctattt acgagcagac tcacaagagc 1620

cctcccactt tgattctcag cagcctgcag tcttggaaga agaagaggtc atgatagctc 1680

atgctcatcc acaggaagtc tacaatgaat atgtacccag agggtgcaag aataaatgcc 1740

attcacattt ccacgataca ctcggccagt cagacgatct cattcaccac catcatgact 1800

accatcatat tctccatcat caccaccacc aaaaccacca tcctcacagt cacagccagc 1860

gctactctcg ggaggagctg aaagatgccg gcgtcgccac tttggcctgg atggtgataa 1920

tgggtgatgg cctgcacaat ttcagcgatg gcctagcaat tggtgctgct tttactgaag 1980

gcttatcaag tggtttaagt acttctgttg ctgtgttctg tcatgagttg cctcatgaat 2040

taggtgactt tgctgttcta ctaaaggctg gcatgaccgt taagcaggct gtcctttata 2100

atgcattgtc agccatgctg gcgtatcttg gaatggcaac aggaattttc attggtcatt 2160

atgctgaaaa tgtttctatg tggatatttg cacttactgc tggcttattc atgtatgttg 2220

ctctggttga tatggtacct gaaatgctgc acaatgatgc tagtgaccat ggatgtagcc 2280

gctgggggta tttcttttta cagaatgctg ggatgctttt gggttttgga attatgttac 2340

ttatttccat atttgaacat aaaatcgtgt ttcgtataaa tttctagtta aggtttaaat 2400

gctagagtag cttaaaaagt tgtcatagtt tcagtaggtc atagggagat gagtttgtat 2460

gctgtactat gcagcgttta aagttagtgg gttttgtgat ttttgtattg aatattgctg 2520

tctgttacaa agtcagttaa aggtacgttt taatatttaa gttattctat cttggagata 2580

aaatctgtat gtgcaattca ccggtattac cagtttatta tgtaaacaag agatttggca 2640

tgacatgttc tgtatgtttc agggaaaaat gtctttaatg ctttttcaag aactaacaca 2700

gttattccta tactggattt taggtctctg aagaactgct ggtg 2744

<210> 170
<211> 749
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 170

Met Ala Arg Lys Leu Ser Val Ile Leu Ile Leu Thr Phe Ala Leu Ser
1 5 10 15

Val Thr Asn Pro Leu His Glu Leu Lys Ala Ala Ala Phe Pro Gln Thr

20 25 30

Thr Glu Lys Ile Ser Pro Asn Trp Glu Ser Gly Ile Asn Val Asp Leu
35 40 45

Ala Ile Ser Thr Arg Gln Tyr His Leu Gln Gln Leu Phe Tyr Arg Tyr
50 55 60

Gly Glu Asn Asn Ser Leu Ser Val Glu Gly Phe Arg Lys Leu Leu Gln
65 70 75 80

Asn Ile Gly Ile Asp Lys Ile Lys Arg Ile His Ile His His Asp His
85 90 95

Asp His His Ser Asp His Glu His His Ser Asp His Glu Arg His Ser
100 105 110

Asp His Glu His His Ser Asp His Glu His His Ser Asp His Asn His
115 120 125

Ala Ala Ser Gly Lys Asn Lys Arg Lys Ala Leu Cys Pro Asp His Asp
130 135 140

Ser Asp Ser Ser Gly Lys Asp Pro Arg Asn Ser Gln Gly Lys Gly Ala
145 150 155 160

His Arg Pro Glu His Ala Ser Gly Arg Arg Asn Val Lys Asp Ser Val
165 170 175

Ser Ala Ser Glu Val Thr Ser Thr Val Tyr Asn Thr Val Ser Glu Gly
180 185 190

Thr His Phe Leu Glu Thr Ile Glu Thr Pro Arg Pro Gly Lys Leu Phe
195 200 205

Pro Lys Asp Val Ser Ser Ser Thr Pro Pro Ser Val Thr Ser Lys Ser
210 215 220

Arg Val Ser Arg Leu Ala Gly Arg Lys Thr Asn Glu Ser Val Ser Glu
225 230 235 240

Pro Arg Lys Gly Phe Met Tyr Ser Arg Asn Thr Asn Glu Asn Pro Gln
245 250 255

Glu Cys Phe Asn Ala Ser Lys Leu Leu Thr Ser His Gly Met Gly Ile
260 265 270

Gln Val Pro Leu Asn Ala Thr Glu Phe Asn Tyr Leu Cys Pro Ala Ile

275 280 285

Ile Asn Gln Ile Asp Ala Arg Ser Cys Leu Ile His Thr Ser Glu Lys
290 295 300

Lys Ala Glu Ile Pro Pro Lys Thr Tyr Ser Leu Gln Ile Ala Trp Val
305 310 315 320

Gly Gly Phe Ile Ala Ile Ser Ile Ile Ser Phe Leu Ser Leu Leu Gly
325 330 335

Val Ile Leu Val Pro Leu Met Asn Arg Val Phe Phe Lys Phe Leu Leu
340 345 350

Ser Phe Leu Val Ala Leu Ala Val Gly Thr Leu Ser Gly Asp Ala Phe
355 360 365

Leu His Leu Leu Pro His Ser His Ala Ser His His His Ser His Ser
370 375 380

His Glu Glu Pro Ala Met Glu Met Lys Arg Gly Pro Leu Phe Ser His
385 390 395 400

Leu Ser Ser Gln Asn Ile Glu Glu Ser Ala Tyr Phe Asp Ser Thr Trp
405 410 415

Lys Gly Leu Thr Ala Leu Gly Gly Leu Tyr Phe Met Phe Leu Val Glu
420 425 430

His Val Leu Thr Leu Ile Lys Gln Phe Lys Asp Lys Lys Lys Lys Asn
435 440 445

Gln Lys Lys Pro Glu Asn Asp Asp Asp Val Glu Ile Lys Lys Gln Leu
450 455 460

Ser Lys Tyr Glu Ser Gln Leu Ser Thr Asn Glu Glu Lys Val Asp Thr
465 470 475 480

Asp Asp Arg Thr Glu Gly Tyr Leu Arg Ala Asp Ser Gln Glu Pro Ser
485 490 495

His Phe Asp Ser Gln Gln Pro Ala Val Leu Glu Glu Glu Glu Val Met
500 505 510

Ile Ala His Ala His Pro Gln Glu Val Tyr Asn Glu Tyr Val Pro Arg
515 520 525

Gly Cys Lys Asn Lys Cys His Ser His Phe His Asp Thr Leu Gly Gln

530 535 540

Ser Asp Asp Leu Ile His His His His Asp Tyr His His Ile Leu His
545 550 555 560

His His His His Gln Asn His His Pro His Ser His Ser Gln Arg Tyr
565 570 575

Ser Arg Glu Glu Leu Lys Asp Ala Gly Val Ala Thr Leu Ala Trp Met
580 585 590

Val Ile Met Gly Asp Gly Leu His Asn Phe Ser Asp Gly Leu Ala Ile
595 600 605

Gly Ala Ala Phe Thr Glu Gly Leu Ser Ser Gly Leu Ser Thr Ser Val
610 615 620

Ala Val Phe Cys His Glu Leu Pro His Glu Leu Gly Asp Phe Ala Val
625 630 635 640

Leu Leu Lys Ala Gly Met Thr Val Lys Gln Ala Val Leu Tyr Asn Ala
645 650 655

Leu Ser Ala Met Leu Ala Tyr Leu Gly Met Ala Thr Gly Ile Phe Ile
660 665 670

Gly His Tyr Ala Glu Asn Val Ser Met Trp Ile Phe Ala Leu Thr Ala
675 680 685

Gly Leu Phe Met Tyr Val Ala Leu Val Asp Met Val Pro Glu Met Leu
690 695 700

His Asn Asp Ala Ser Asp His Gly Cys Ser Arg Trp Gly Tyr Phe Phe
705 710 715 720

Leu Gln Asn Ala Gly Met Leu Leu Gly Phe Gly Ile Met Leu Leu Ile
725 730 735

Ser Ile Phe Glu His Lys Ile Val Phe Arg Ile Asn Phe
740 745

<210> 171
<211> 5551
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (1769)..(1769)

<223> n представляет собой a, c, g, или t

<400> 171

ttttcatgga aatatcttca aatttcatta gtggtcctat tatagaagac acacagcagg 60

caagtgtcag agctagaaat gaccctaaat ttctgggtcc ctattcagca gccataagca 120

attgccagct gcaggaaggt ggaggcagaa gaagtaaaaa gggaacaaga ggtgaggttt 180

acgttctgcc taagtggaac agagtagaac tttgcacaaa ctccttaatc ttgcctagag 240

gcagaatgtg ggatgtacta tatgggaggc aggcaaatct gggcctggtt cccacctcca 300

tcactcattt gaacaagtta tgtaatttat ttttgcgtca attttcttgt ctgtaaaact 360

ggagtgagag gacctaactt gagtaccgaa gtgaagagtc aatgagataa tatctgtgat 420

cagcacagtg cttggcaagt ggaagacact cagtcaagct aacttaaagc cccagttttt 480

tcatttgtac aacagaacaa caacaataat agcaacaagc aataatacta acaatattta 540

tcttgcctct gagttgtctt gaaaatcaga tgagtatata tattatgttt ctaaattcta 600

aagtgtatct cactctccta acaaagcagt tggtcttcag atcaggacca gagttaatac 660

catgccagag cattattaca ggtttttcc aatgagtaat taattttatt tttaaactta 720

tcatacagta aaattgactc ttttggttta caaagttcta tgagttatag cacgttgtat 780

aggtttatgt aaccaccacc acaatccgga tacagaacat gactacagct ttagagattc 840

tttttcaaag tgttttacat tcatgttgca aaacactttt aaaaataaga aaagagatgt 900

agataaacgt gctgaagatg caaattaatg aaaccagctt ttgtgcacaa atctctgcag 960

tttccagtgt tttcagcttt tgtctgagcc atttttgctg tcggctttgc agactatctc 1020

tttctataaa agtaatcagg cgtccgttgg agagttgggt ctttcttcac attaaaggca 1080

catgtcccag gcacaagcct caggatcctt atttgatctt ttttaatacg accaggtctt 1140

aaatttccga accatgtttt ccctaattgc cattttctct ctaaaatgaa gaagcctgga 1200

agaaccttct tatcccttcg gggaaattat ttaattggga caaaggggat gtggagttac 1260

agagagcaac gatagggctt tcaggaaccc aaaacctgtc tggtataata acagatcctt 1320

ccggtaacca accattcaat ttgtccctct cccccaaccc catcctctcc atcaccatct 1380

gccagatggc cccctgggac caatcgactt tgaaaccaaa cttctctccc aggtcagctc 1440

ctgcaatccc cactcctcgt cccttggagc tttctccaca gaagtgactt gacacaccgc 1500

gctacatctg gggagggggg cgggtccgct ttccgggaga ctcaagtctt tgctatttgc 1560

cttttgtttc tgggatgcct ttggctgcct ttctcttcca tctgctttta attttggtaa 1620

gagaaaagct aatgaatcag gaatgaatct cctctccact aatctttwtg ttttctttct 1680

ctctctctct ctcttagagt tggcgcgctc tcttcacgag ttccatcact acccaagaag 1740

tgagggggcg ggggggacag gcgggaagnc attaattaca cctaaatctg aagtttgcgg 1800

cctcaagtac cactttgatg gggagagctt ctgaagcttc catacaacct gccgtgcctt 1860

tgctgctgcc gcagtagatt ttcagctcat ttctttctgc tgctgcttcg cgctgctctg 1920

tcatgcctaa atctatctcg tcactgccaa aggtgcctga atcagggtga attccacgag 1980

attcaccagc ggttttgctc cagtccaagg taaatacagt atgcaaaatg aggaaccacc 2040

caaggatgtc ggggaggggg gagagaaagg gattccctca ccttttccgg cacattcctc 2100

gttaatttcc accaggagga ggcgcgcagc ccagctcccc tagtctctct tcttaaatcc 2160

ccctacctac ggctgccgag gttggccgcg cgtcgggagt ctccccgaca gtcctggccc 2220

tcccccgccc cccgggttgg tttttcccag ctgcggaggt tgggaggttg ggccaggggc 2280

tggggtgcga agagagtcgg cgcccgcaac gcggagccgg gaagtcgtcg ctactctggt 2340

ggaactcaga gttggttctg gaggcggcgg acgcggaggt gagcagtggg agcccgcggc 2400

ctgggagaga cccgggaggc gtcgttgggg cccctcccca tcctcgggtg gagagtaggg 2460

ttggttcggg ttgccactgt accccgagtc ccactgctgc tttgttccca gactctcccc 2520

tcctctttgg agatgacttg aaccccttg agatccgagg ggctggcggg gcgcgggctg 2580

gggggcgaca gttgtagctc cacttcctgc taatgcgaga aggtacaaaa agagatcaaa 2640

aagtcctgta acctgaaact tccctcgcat cctaaccggg accgggtgga gaggtctggg 2700

cgggggcgga gacacccgga ggccgacctt ccgccgaggc ggtgcaggaa ggaacgggag 2760

agggagaagt ttggtaggga aggaattggg gattaagcgg taagttagac gcgggagacg 2820

atctcctcgg gaaaggcgga gggcgggagg ccggtcgggt ttatttagtg tgggccaggg 2880

aagaaggaag actttgcggt ctgggtgtcg gatgcgcgtc cccctccgga gtaaaagtga 2940

ccggaggggt tggggaggcg aggccggggc gggcttttgg aaggaggtct ctgggacaga 3000

ctggagacga ctagactcga aaaggccggt ttttgcactc cggaagccgc ggcagccacc 3060

gctgttcacg cctctctcct gcttgtccca ggtccctcag aggatccagc gaggggtgcc 3120

aacaagaggc gaagaggtgg caccagggcg gcggcaggaa gaggagcggg agcaggagcg 3180

cggagcggag cgtcccgacc cgccgtgcgt actttctgga gggaaggggc gggggaatcg 3240

gcccctgagg gaagcgcccg gtggcgaggg ggttagccaa gttccggctg cggcgccact 3300

ccctcggttc cacgagagga aagtttttt tttccagacg cttccgccgg ctcgcgccct 3360

ccgggcccag cctcccgagc cttcggagcg ggcgccgtcc cagcccagct ccggggaaac 3420

gcgagccgcg atgcctgggg ggtgctcccg gggccccgcc gccggggacg ggcgtctgcg 3480

gctggcgcga ctagcgctgg tactcctggg ctgggtctcc tcgtcttctc ccacctcctc 3540

ggcatcctcc ttctcctcct cggcgccgtt cctggcttcc gccgtgtccg cccagccccc 3600

gctgccggac cagtgccccg cgctgtgcga gtgctccgag gcagcgcgca cagtcaagtg 3660

cgttaaccgc aatctgaccg aggtgcccac ggacctgccc gcctacgtgc gcaacctctt 3720

ccttaccggc aaccagctgg ccgtgctccc tgccggcgcc ttcgcccgcc ggccgccgct 3780

ggcggagctg gccgcgctca acctcagcgg cagccgcctg gacgaggtgc gcgcgggcgc 3840

cttcgagcat ctgcccagcc tgcgccagct cgacctcagc cacaacccac tggccgacct 3900

cagtcccttc gctttctcgg gcagcaatgc cagcgtctcg gcccccagtc cccttgtgga 3960

actgatcctg aaccacatcg tgccccctga agatgagcgg cagaaccgga gcttcgaggg 4020

catggtggtg gcggccctgc tggcgggccg tgcactgcag gggctccgcc gcttggagct 4080

ggccagcaac cacttccttt acctgccgcg ggatgtgctg gcccaactgc ccagcctcag 4140

gcacctggac ttaagtaata attcgctggt gagcctgacc tacgtgtcct tccgcaacct 4200

gacacatcta gaaagcctcc acctggagga caatgccctc aaggtccttc acaatggcac 4260

cctggctgag ttgcaaggtc taccccacat tagggttttc ctggacaaca atccctgggt 4320

ctgcgactgc cacatggcag acatggtgac ctggctcaag gaaacagagg tagtgcaggg 4380

caaagaccgg ctcacctgtg catatccgga aaaaatgagg aatcgggtcc tcttggaact 4440

caacagtgct gacctggact gtgacccgat tcttccccca tccctgcaaa cctcttatgt 4500

cttcctgggt attgttttag ccctgatagg cgctattttc ctcctggttt tgtatttgaa 4560

ccgcaagggg ataaaaaagt ggatgcataa catcagagat gcctgcaggg atcacatgga 4620

agggtatcat tacagatatg aaatcaatgc ggaccccaga ttaacaaacc tcagttctaa 4680

ctcggatgtc tgagaaatat tagaggacag accaaggaca actctgcatg agatgtagac 4740

ttaagcttta tccctactag gcttgctcca ctttcatcct ccactataga tacaacggac 4800

tttgactaaa agcagtgaag gggatttgct tccttgttat gtaaagtttc tcggtgtgtt 4860

ctgttaatgt aagacgatga acagttgtgt atagtgtttt accctcttct ttttcttgga 4920

actcctcaac acgtatggag ggatttttca ggtttcagca tgaacatggg cttcttgctg 4980

tctgtctctc tctcagtaca gttcaaggtg tagcaagtgt acccacacag atagcattca 5040

acaaaagctg cctcaacttt ttcgagaaaa atactttatt cataaatatc agttttattc 5100

tcatgtacct aagttgtgga gaaaataatt gcatcctata aactgcctgc agacgttagc 5160

aggctcttca aaataactcc atggtgcaca ggagcacctg catccaagag catgcttaca 5220

ttttactgtt ctgcatatta caaaaaataa cttgcaactt cataacttct ttgacaaagt 5280

aaattacttt tttgattgca gtttatatga aaatgtactg attttttttt aataaactgc 5340

atcgagatcc aaccgactga attgttaaaa aaaaaaaaaa ataaacattg ttaaaacaat 5400

tacagtgtgt gcaagtttgc tttgaaaaaa ggatgaaggg caggagtatt caatggtctt 5460

ggttccgatg ataattatta cttaacatag ctgagaatca aactgtagca atgtctaata 5520

taaatagact tgggagatcg tttcgaaatg g 5551

<210> 172
<211> 420

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 172

Met Pro Gly Gly Cys Ser Arg Gly Pro Ala Ala Gly Asp Gly Arg Leu
1 5 10 15

Arg Leu Ala Arg Leu Ala Leu Val Leu Leu Gly Trp Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Pro Thr Ser Ser Ala Ser Ser Phe Ser Ser Ser Ala Pro Phe Leu
35 40 45

Ala Ser Ala Val Ser Ala Gln Pro Pro Leu Pro Asp Gln Cys Pro Ala
50 55 60

Leu Cys Glu Cys Ser Glu Ala Ala Arg Thr Val Lys Cys Val Asn Arg
65 70 75 80

Asn Leu Thr Glu Val Pro Thr Asp Leu Pro Ala Tyr Val Arg Asn Leu
85 90 95

Phe Leu Thr Gly Asn Gln Leu Ala Val Leu Pro Ala Gly Ala Phe Ala
100 105 110

Arg Arg Pro Pro Leu Ala Glu Leu Ala Ala Leu Asn Leu Ser Gly Ser
115 120 125

Arg Leu Asp Glu Val Arg Ala Gly Ala Phe Glu His Leu Pro Ser Leu
130 135 140

Arg Gln Leu Asp Leu Ser His Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ser Pro Phe
145 150 155 160

Ala Phe Ser Gly Ser Asn Ala Ser Val Ser Ala Pro Ser Pro Leu Val
165 170 175

Glu Leu Ile Leu Asn His Ile Val Pro Pro Glu Asp Glu Arg Gln Asn
180 185 190

Arg Ser Phe Glu Gly Met Val Val Ala Ala Leu Leu Ala Gly Arg Ala
195 200 205

Leu Gln Gly Leu Arg Arg Leu Glu Leu Ala Ser Asn His Phe Leu Tyr
210 215 220

Leu Pro Arg Asp Val Leu Ala Gln Leu Pro Ser Leu Arg His Leu Asp
225 230 235 240

Leu Ser Asn Asn Ser Leu Val Ser Leu Thr Tyr Val Ser Phe Arg Asn
245 250 255

Leu Thr His Leu Glu Ser Leu His Leu Glu Asp Asn Ala Leu Lys Val
260 265 270

Leu His Asn Gly Thr Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Pro His Ile Arg
275 280 285

Val Phe Leu Asp Asn Asn Pro Trp Val Cys Asp Cys His Met Ala Asp
290 295 300

Met Val Thr Trp Leu Lys Glu Thr Glu Val Val Gln Gly Lys Asp Arg
305 310 315 320

Leu Thr Cys Ala Tyr Pro Glu Lys Met Arg Asn Arg Val Leu Leu Glu
325 330 335

Leu Asn Ser Ala Asp Leu Asp Cys Asp Pro Ile Leu Pro Pro Ser Leu
340 345 350

Gln Thr Ser Tyr Val Phe Leu Gly Ile Val Leu Ala Leu Ile Gly Ala
355 360 365

Ile Phe Leu Leu Val Leu Tyr Leu Asn Arg Lys Gly Ile Lys Lys Trp
370 375 380

Met His Asn Ile Arg Asp Ala Cys Arg Asp His Met Glu Gly Tyr His
385 390 395 400

Tyr Arg Tyr Glu Ile Asn Ala Asp Pro Arg Leu Thr Asn Leu Ser Ser
405 410 415

Asn Ser Asp Val
420

<210> 173
<211> 5977
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 173
tgtctctctt acctccttga tgttcggcac tatttgtggc cggcgtggtg gaaggacaca 60

gtgaggttct cacccccgcc ccccgctcct cgctcccatc ccagttccat caaaacgaac 120

ccgggccagc gcaaggatct ccgagttgcg agtgtgctga ggctgggact gtcactcatt 180

ctccgatcag cgcgtgaacg cagctcggct gccgctggca ggaaacaatt ctgcaaaaat 240

aatcatactc agcctggcaa ttgtctgccc ctaggtctgt cgctcagccg ccgtccacac 300

tcgctgcagg gggggggca cagaatttac cgcggcaaga acatccctcc cagccagcag 360

attacaatgc tgcaaactaa ggatctcatc tggactttgt ttttcctggg aactgcagtt 420

tctctgcagg tggatattgt tcccagccag ggggagatca gcgttggaga gtccaaattc 480

ttcttatgcc aagtggcagg agatgccaaa gataaagaca tctcctggtt ctcccccaat 540

ggagaaaagc tcaccccaaa ccagcagcgg atctcagtgg tgtggaatga tgattcctcc 600

tccaccctca ccatctataa cgccaacatc gacgacgccg gcatttacaa gtgtgtggtt 660

acaggcgagg atggcagtga gtcagaggcc accgtcaacg tgaagatctt tcagaagctc 720

atgttcaaga atgcgccaac cccacaggag ttccgggagg gggaagatgc cgtgattgtg 780

tgtgatgtgg tcagctccct cccaccaacc atcatctgga aacacaaagg ccgagatgtc 840

atcctgaaaa aagatgtccg attcatagtc ctgtccaaca actacctgca gatccggggc 900

atcaagaaaa cagatgaggg cacttatcgc tgtgagggca gaatcctggc acggggggag 960

atcaacttca aggacattca ggtcattgtg aatgtgccac ctaccatcca ggccaggcag 1020

aatattgtga atgccaccgc caacctcggc cagtccgtca ccctggtgtg cgatgccgaa 1080

ggcttcccag agcccaccat gagctggaca aaggatgggg aacagataga gcaagaggaa 1140

gacgatgaga agtacatctt cagcgacgat agttcccagc tgaccatcaa aaaggtggat 1200

aagaacgacg aggctgagta catctgcatt gctgagaaca aggctggcga gcaggatgcg 1260

accatccacc tcaaagtctt tgcaaaaccc aaaatcacat atgtagagaa ccagactgcc 1320

atggaattag aggagcaggt cactcttacc tgtgaagcct ccggagaccc cattccctcc 1380

atcacctgga ggacttctac ccggaacatc agcagcgaag aaaagactct ggatgggcac 1440

atggtggtgc gtagccatgc ccgtgtgtcg tcgctgaccc tgaagagcat ccagtacact 1500

gatgccggag agtacatctg caccgccagc aacaccatcg gccaggactc ccagtccatg 1560

taccttgaag tgcaatatgc cccaaagcta cagggccctg tggctgtgta cacttgggag 1620

gggaaccagg tgaacatcac ctgcgaggta tttgcctatc ccagtgccac gatctcatgg 1680

tttcgggatg gccagctgct gccaagctcc aattacagca atatcaagat ctacaacacc 1740

ccctctgcca gctatctgga ggtgacccca gactctgaga atgattttgg gaactacaac 1800

tgtactgcag tgaaccgcat tgggcaggag tccttggaat tcatccttgt tcaagcagac 1860

acccccctctt caccatccat cgaccaggtg gagccatact ccagcacagc ccaggtgcag 1920

tttgatgaac cagaggccac aggtggggtg cccatcctca aatacaaagc tgagtggaga 1980

gcagttggtg aagaagtatg gcattccaag tggtatgatg ccaaggaagc cagcatggag 2040

ggcatcgtca ccatcgtggg cctgaagccc gaaacaacgt acgccgtaag gctggcggcg 2100

ctcaatggca aagggctggg tgagatcagc gcggcctccg agttcaagac gcagccagtc 2160

caaggggaac ccagtgcacc taagctcgaa gggcagatgg gagaggatgg aaactctatt 2220

aaagtgaacc tgatcaagca ggatgacggc ggctccccca tcagacacta tctggtcagg 2280

taccgagcgc tctcctccga gtggaaacca gagatcaggc tcccgtctgg cagtgaccac 2340

gtcatgctga agtccctgga ctggaatgct gagtatgagg tctacgtggt ggctgagaac 2400

cagcaaggaa aatccaaggc ggctcatttt gtgttcagga cctcggccca gcccacagcc 2460

atcccagcca acggcagccc cacctcaggc ctgagcaccg gggccatcgt gggcatcctc 2520

atcgtcatct tcgtcctgct cctggtggtt gtggacatca cctgctactt cctgaacaag 2580

tgtggcctgt tcatgtgcat tgcggtcaac ctgtgtggaa aagccgggcc cggggccaag 2640

ggcaaggaca tggaggaggg caaggccgcc ttctcgaaag atgagtccaa ggagcccatc 2700

gtggaggttc gaacggagga ggagaggacc ccaaaccatg atggagggaa acacacagag 2760

cccaacgaga ccacgccact gacggagccc gagaagggcc ccgtagaagc aaagccagag 2820

tgccaggaga cagaaacgaa gccagcgcca gccgaagtca agacggtccc caatgacgcc 2880

acacagacaa aggagaacga gagcaaagca tgatgggtga agagaaccga gcaaagatca 2940

aaataaaaag tgacacagca gcttcaccag agcatttcca acaccacaga cacacacacg 3000

cacgcacaca cacaaacaca catgcacaca cacacatctc atttctctag tgtcttttgc 3060

ctttaaaaaa aactaaacag ataaaacatg ggaatctcct ttttgtaggt ttatagaaag 3120

ggtccctttg ttgcacactc acttgtaaga aaatgagaca aaaaggttaa acccacagcc 3180

aaactaggac actccgttcc ctgaaaccgt taaaaaatca aacaaaagga ccccaaatta 3240

agaatctagg aagctcagaa acgaaatcta ggttcaggaa gaccacactt ggtgttaccc 3300

gattggcaca gaccagtttc agagaaatac tttcaggcac taagactaat cgaatgaaca 3360

aagtccacag tttattttta tactttcagt caagtttgaa ctctgtaaaa cctcataaat 3420

aagttataat ttctgttcac tttgtatttg ttcagtatgc aaagtgtgtc acccttttcta 3480

gctgaattca attcccacgt agactcttat tttataggac gaatgccaaa ttgcagcttc 3540

tgggggtaga tctcaatttg cagtattcag acttcttttt ctttctttta cattcttttt 3600

tctttctttc tttctgccaa ctttgttttc cagtgtttac aaggtgacaa atgtttgact 3660

ttggttgtgt ttaaatgtcc gtgtaaaata gctgcctttt atttttaag gtaacaaata 3720

ccacctagag gtaggtagga tcatcccacg cttgctttag cacaggacaa ctttacaaaa 3780

catgattgtt tacagctgct cttcccctct tttctgatct gcagtttttg cctgggtccc 3840

actcaggtga aaatccatct cattctggaa tggttttgct tttgaatttt tggttatttt 3900

tgtgtttctt tgggggttag accactttct gattagccgc cacctgcctg catctgtgaa 3960

aagggatctg ctcccaggcg ttctcaccct tcttttgaag gactccttag gctttgttga 4020

atgaagcaga gaagattgta tagttggggc tggtcttggt gaacacacat tattacccca 4080

cacatcccct ttgtgtagaa agccaaataa aatctataca taccatttcc ttttgagccc 4140

agaatctaga tttgagcgga agagcatgtg tgcttcaggg aattagtgtc tttttttgga 4200

aatctgttga agtaaagtaa catcggcctt ctgttcactt aggcagcatt tatagaaaca 4260

aaagaagaaa gaaacaacct actgtctgga gtcataacac aactttcctg gattggaaac 4320

caagtggggg aaaaaataca gaaactttaa gggggatggg agggggggga gaagggaaaa 4380

gccagccctt tgtatagaaa ttttgctttt ttttccctca ttctacttta gaactgcaag 4440

cttgtgcact gtggatgcgt gaatatttta gtgtgaaacg tgtttttgtc atagtattga 4500

aataaaactt caacatagtt tggttgtgga aggtatagca gatagttcag aaaaaatatt 4560

caggaaacaa aaatcactca aacggaatcg aagcctttta acaaagaaaa tgaaatacag 4620

atgatgatga tgatgatgaa gatgatgcta agtaaacaga aatcagtact ccgcatgcgc 4680

tcctctccta aggtacaaag cagcaagagg ttagggtggc aaggctgcct ctgggtccat 4740

tctgtgggcc actctcccca acgttctgac acttctgcag tctgatcagt ggcgatgcta 4800

gattataatt tcaaactgtg aagaataatg gtcttgtcat ttgctcaatg tggggttatg 4860

ttgcattttc tcagctcctg gggatggaaa tggaggatcc cagaacacac agccctggcc 4920

cctttgattc tagggcctgc acagatctct ggttcaaatg cacaggccct cagaatagag 4980

gaacatgaag agagatctta gagcacacag tagaatgtga gagcctgggt gtctgagacc 5040

gggagggccc agcagtgagg ggcaggctct tctggtcacc aggctgttca gtggactcag 5100

ttcttcatct tgtaatgtcg atggctttgc cacaccaggc caagcccatg ccataccttg 5160

tcaagactgt caaagtggtt gtggttaggt caaactggtt ttggttctga tggttaggaa 5220

gaaacaggtc agccctcaga tcacctggcc cgggacagct gacccccctag aaccctggct 5280

ctgccattag ctaggaccta agactctgcc cacattttgg tctgttctct cccattacac 5340

ataggtttgt ctcagcatgc aagagttttt cctttaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5400

aagcaatgct ttctctaaaa tcaaagaggg agtcatttta ttccaagatg ttttatcttt 5460

tatgttaaga gatcaaagct tataattttc ttttttaatt tttgaaggag ggatcaactc 5520

cagtttccaa tgtctatgtg tctatgtgtg tatgtgccat acatatgtat tcacatgaag 5580

accggcatgg ccaagttctg ctggaggagc actcaagtgt gacgagcagg gccactggac 5640

cctgcagggc tgtggtgtat atagtgcagc tttggaggtg gaactctatt ttcacacttt 5700

tctatggagc cttccgagtc ccaggttttc acttgaggct gtctgtctgg atggcggttt 5760

tcagacctcc attaacatcc ctacccagca ttctgtactt cgggggcctt ctctcttgtt 5820

ataaaacttt ttaccaagtg aaacatcgat accacctttg tttccattct cactggtgta 5880

aatactgagt actaactgag aattttgact ttgcattctg tcggaatact tgtgttcaat 5940

aaaaattgaa agaaaaaagc taaaaaaaaa aaaaaaa 5977

<210> 174
<211> 848
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 174

Met Leu Gln Thr Lys Asp Leu Ile Trp Thr Leu Phe Phe Leu Gly Thr
1 5 10 15

Ala Val Ser Leu Gln Val Asp Ile Val Pro Ser Gln Gly Glu Ile Ser
20 25 30

Val Gly Glu Ser Lys Phe Phe Leu Cys Gln Val Ala Gly Asp Ala Lys
35 40 45

Asp Lys Asp Ile Ser Trp Phe Ser Pro Asn Gly Glu Lys Leu Thr Pro
50 55 60

Asn Gln Gln Arg Ile Ser Val Val Trp Asn Asp Asp Ser Ser Ser Thr
65 70 75 80

Leu Thr Ile Tyr Asn Ala Asn Ile Asp Asp Ala Gly Ile Tyr Lys Cys
85 90 95

Val Val Thr Gly Glu Asp Gly Ser Glu Ser Glu Ala Thr Val Asn Val
100 105 110

Lys Ile Phe Gln Lys Leu Met Phe Lys Asn Ala Pro Thr Pro Gln Glu
115 120 125

Phe Arg Glu Gly Glu Asp Ala Val Ile Val Cys Asp Val Val Ser Ser
130 135 140

Leu Pro Pro Thr Ile Ile Trp Lys His Lys Gly Arg Asp Val Ile Leu
145 150 155 160

Lys Lys Asp Val Arg Phe Ile Val Leu Ser Asn Asn Tyr Leu Gln Ile
165 170 175

Arg Gly Ile Lys Lys Thr Asp Glu Gly Thr Tyr Arg Cys Glu Gly Arg
180 185 190

Ile Leu Ala Arg Gly Glu Ile Asn Phe Lys Asp Ile Gln Val Ile Val
195 200 205

Asn Val Pro Pro Thr Ile Gln Ala Arg Gln Asn Ile Val Asn Ala Thr
210 215 220

Ala Asn Leu Gly Gln Ser Val Thr Leu Val Cys Asp Ala Glu Gly Phe

225 230 235 240

Pro Glu Pro Thr Met Ser Trp Thr Lys Asp Gly Glu Gln Ile Glu Gln
245 250 255

Glu Glu Asp Asp Glu Lys Tyr Ile Phe Ser Asp Asp Ser Ser Gln Leu
260 265 270

Thr Ile Lys Lys Val Asp Lys Asn Asp Glu Ala Glu Tyr Ile Cys Ile
275 280 285

Ala Glu Asn Lys Ala Gly Glu Gln Asp Ala Thr Ile His Leu Lys Val
290 295 300

Phe Ala Lys Pro Lys Ile Thr Tyr Val Glu Asn Gln Thr Ala Met Glu
305 310 315 320

Leu Glu Glu Gln Val Thr Leu Thr Cys Glu Ala Ser Gly Asp Pro Ile
325 330 335

Pro Ser Ile Thr Trp Arg Thr Ser Thr Arg Asn Ile Ser Ser Glu Glu
340 345 350

Lys Thr Leu Asp Gly His Met Val Val Arg Ser His Ala Arg Val Ser
355 360 365

Ser Leu Thr Leu Lys Ser Ile Gln Tyr Thr Asp Ala Gly Glu Tyr Ile
370 375 380

Cys Thr Ala Ser Asn Thr Ile Gly Gln Asp Ser Gln Ser Met Tyr Leu
385 390 395 400

Glu Val Gln Tyr Ala Pro Lys Leu Gln Gly Pro Val Ala Val Tyr Thr
405 410 415

Trp Glu Gly Asn Gln Val Asn Ile Thr Cys Glu Val Phe Ala Tyr Pro
420 425 430

Ser Ala Thr Ile Ser Trp Phe Arg Asp Gly Gln Leu Leu Pro Ser Ser
435 440 445

Asn Tyr Ser Asn Ile Lys Ile Tyr Asn Thr Pro Ser Ala Ser Tyr Leu
450 455 460

Glu Val Thr Pro Asp Ser Glu Asn Asp Phe Gly Asn Tyr Asn Cys Thr
465 470 475 480

Ala Val Asn Arg Ile Gly Gln Glu Ser Leu Glu Phe Ile Leu Val Gln

485 490 495

Ala Asp Thr Pro Ser Ser Pro Ser Ile Asp Gln Val Glu Pro Tyr Ser
500 505 510

Ser Thr Ala Gln Val Gln Phe Asp Glu Pro Glu Ala Thr Gly Gly Val
515 520 525

Pro Ile Leu Lys Tyr Lys Ala Glu Trp Arg Ala Val Gly Glu Glu Val
530 535 540

Trp His Ser Lys Trp Tyr Asp Ala Lys Glu Ala Ser Met Glu Gly Ile
545 550 555 560

Val Thr Ile Val Gly Leu Lys Pro Glu Thr Thr Tyr Ala Val Arg Leu
565 570 575

Ala Ala Leu Asn Gly Lys Gly Leu Gly Glu Ile Ser Ala Ala Ser Glu
580 585 590

Phe Lys Thr Gln Pro Val Gln Gly Glu Pro Ser Ala Pro Lys Leu Glu
595 600 605

Gly Gln Met Gly Glu Asp Gly Asn Ser Ile Lys Val Asn Leu Ile Lys
610 615 620

Gln Asp Asp Gly Gly Ser Pro Ile Arg His Tyr Leu Val Arg Tyr Arg
625 630 635 640

Ala Leu Ser Ser Glu Trp Lys Pro Glu Ile Arg Leu Pro Ser Gly Ser
645 650 655

Asp His Val Met Leu Lys Ser Leu Asp Trp Asn Ala Glu Tyr Glu Val
660 665 670

Tyr Val Val Ala Glu Asn Gln Gln Gly Lys Ser Lys Ala Ala His Phe
675 680 685

Val Phe Arg Thr Ser Ala Gln Pro Thr Ala Ile Pro Ala Asn Gly Ser
690 695 700

Pro Thr Ser Gly Leu Ser Thr Gly Ala Ile Val Gly Ile Leu Ile Val
705 710 715 720

Ile Phe Val Leu Leu Leu Val Val Val Asp Ile Thr Cys Tyr Phe Leu
725 730 735

Asn Lys Cys Gly Leu Phe Met Cys Ile Ala Val Asn Leu Cys Gly Lys

740 745 750

Ala Gly Pro Gly Ala Lys Gly Lys Asp Met Glu Glu Gly Lys Ala Ala
755 760 765

Phe Ser Lys Asp Glu Ser Lys Glu Pro Ile Val Glu Val Arg Thr Glu
770 775 780

Glu Glu Arg Thr Pro Asn His Asp Gly Gly Lys His Thr Glu Pro Asn
785 790 795 800

Glu Thr Thr Pro Leu Thr Glu Pro Glu Lys Gly Pro Val Glu Ala Lys
805 810 815

Pro Glu Cys Gln Glu Thr Glu Thr Lys Pro Ala Pro Ala Glu Val Lys
820 825 830

Thr Val Pro Asn Asp Ala Thr Gln Thr Lys Glu Asn Glu Ser Lys Ala
835 840 845

<210> 175
<211> 1108
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 175
ctggaggcct ggctggtgct cacatacaat aattaactgc tgagtggcct tcgcccaatc 60

ccaggctcca ctcctgggct ccattcccac tccctgcctg tctcctaggc cactaaacca 120

cagctgtccc ctggaataag gcaaggggga gtgtagagca gagcagaagc ctgagccaga 180

cggagagcca cctcctctcc cagggacaga catggctcag cggatgacaa cacagctgct 240

gctccttcta gtgtgggtgg ctgtagtagg ggaggctcag acaaggattg catgggccag 300

gactgagctt ctcaatgtct gcatgaacgc caagcaccac aaggaaaagc caggccccga 360

ggacaagttg catgagcagt gtcgaccctg gaggaagaat gcctgctgtt ctaccaacac 420

cagccaggaa gcccataagg atgtttccta cctatataga ttcaactgga accactgtgg 480

agagatggca cctgcctgca aacggcattt catccaggac acctgcctct acgagtgctc 540

ccccaacttg gggccctgga tccagcaggt ggatcagagc tggcgcaaag agcgggtact 600

gaacgtgccc ctgtgcaaag aggactgtga gcaatggtgg gaagattgtc gcacctccta 660

cacctgcaag agcaactggc acaagggctg gaactggact tcagggttta acaagtgcgc 720

agtgggagct gcctgccaac ctttccattt ctacttcccc acacccactg ttctgtgcaa 780

tgaaatctgg actcactcct acaaggtcag caactacagc cgagggagtg gccgctgcat 840

ccagatgtgg ttcgacccag cccagggcaa ccccaatgag gaggtggcga ggttctatgc 900

tgcagccatg agtggggctg ggccctgggc agcctggcct ttcctgctta gcctggccct 960

aatgctgctg tggctgctca gctgacctcc ttttaccttc tgatacctgg aaatccctgc 1020

cctgttcagc cccacagctc ccaactattt ggttcctgct ccatggtcgg gcctctgaca 1080

gccactttga ataaaccaga caccgcac 1108

<210> 176
<211> 257
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 176

Met Ala Gln Arg Met Thr Thr Gln Leu Leu Leu Leu Leu Val Trp Val
1 5 10 15

Ala Val Val Gly Glu Ala Gln Thr Arg Ile Ala Trp Ala Arg Thr Glu
20 25 30

Leu Leu Asn Val Cys Met Asn Ala Lys His His Lys Glu Lys Pro Gly
35 40 45

Pro Glu Asp Lys Leu His Glu Gln Cys Arg Pro Trp Arg Lys Asn Ala
50 55 60

Cys Cys Ser Thr Asn Thr Ser Gln Glu Ala His Lys Asp Val Ser Tyr
65 70 75 80

Leu Tyr Arg Phe Asn Trp Asn His Cys Gly Glu Met Ala Pro Ala Cys
85 90 95

Lys Arg His Phe Ile Gln Asp Thr Cys Leu Tyr Glu Cys Ser Pro Asn
100 105 110

Leu Gly Pro Trp Ile Gln Gln Val Asp Gln Ser Trp Arg Lys Glu Arg
115 120 125

Val Leu Asn Val Pro Leu Cys Lys Glu Asp Cys Glu Gln Trp Trp Glu
130 135 140

Asp Cys Arg Thr Ser Tyr Thr Cys Lys Ser Asn Trp His Lys Gly Trp
145 150 155 160

Asn Trp Thr Ser Gly Phe Asn Lys Cys Ala Val Gly Ala Ala Cys Gln
165 170 175

Pro Phe His Phe Tyr Phe Pro Thr Pro Thr Val Leu Cys Asn Glu Ile
180 185 190

Trp Thr His Ser Tyr Lys Val Ser Asn Tyr Ser Arg Gly Ser Gly Arg

195 200 205

Cys Ile Gln Met Trp Phe Asp Pro Ala Gln Gly Asn Pro Asn Glu Glu
210 215 220

Val Ala Arg Phe Tyr Ala Ala Ala Met Ser Gly Ala Gly Pro Trp Ala
225 230 235 240

Ala Trp Pro Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Met Leu Leu Trp Leu Leu
245 250 255

Ser

<210> 177
<211> 2669
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 177
cagatgccag aagaacactg ttgctcttgg tggacgggcc cagaggaatt cagagttaaa 60

ccttgagtgc ctgcgtccgt gagaattcag catggaatgt ctctactatt tcctgggatt 120

tctgctcctg gctgcaagat tgccacttga tgccgccaaa cgatttcatg atgtgctggg 180

caatgaaaga ccttctgctt acatgaggga gcacaatcaa ttaaatggct ggtcttctga 240

tgaaaatgac tggaatgaaa aactctaccc agtgtggaag cggggagaca tgaggtggaa 300

aaactcctgg aagggaggcc gtgtgcaggc ggtcctgacc agtgactcac cagccctcgt 360

gggctcaaat ataacatttg cggtgaacct gatattccct agatgccaaa aggaagatgc 420

caatggcaac atagtctatg agaagaactg cagaaatgag gctggtttat ctgctgatcc 480

atatgtttac aactggacag catggtcaga ggacagtgac ggggaaaatg gcaccggcca 540

aagccatcat aacgtcttcc ctgatgggaa accttttcct caccaccccg gatggagaag 600

atggaatttc atctacgtct tccacacact tggtcagtat ttccagaaat tgggacgatg 660

ttcagtgaga gtttctgtga acacagccaa tgtgacactt gggcctcaac tcatggaagt 720

gactgtctac agaagacatg gacgggcata tgttcccatc gcacaagtga aagatgtgta 780

cgtggtaaca gatcagattc ctgtgtttgt gactatgttc cagaagaacg atcgaaattc 840

atccgacgaa accttcctca aagatctccc cattatgttt gatgtcctga ttcatgatcc 900

tagccacttc ctcaattatt ctaccattaa ctacaagtgg agcttcgggg ataatactgg 960

cctgtttgtt tccaccaatc atactgtgaa tcacacgtat gtgctcaatg gaaccttcag 1020

ccttaacctc actgtgaaag ctgcagcacc aggaccttgt ccgccaccgc caccaccacc 1080

cagaccttca aaacccaccc cttctttagg acctgctggt gacaaccccc tggagctgag 1140

taggattcct gatgaaaact gccagattaa cagatatggc cactttcaag ccaccatcac 1200

aattgtagag ggaatcttag aggttaacat catccagatg acagacgtcc tgatgccggt 1260

gccatggcct gaaagctccc taatagactt tgtcgtgacc tgccaaggga gcattcccac 1320

ggaggtctgt accatcattt ctgaccccac ctgcgagatc acccagaaca cagtctgcag 1380

ccctgtggat gtggatgaga tgtgtctgct gactgtgaga cgaaccttca atgggtctgg 1440

gacgtactgt gtgaacctca ccctggggga tgacacaagc ctggctctca cgagcaccct 1500

gatttctgtt cctgacagag acccagcctc gcctttaagg atggcaaaca gtgccctgat 1560

ctccgttggc tgcttggcca tatttgtcac tgtgatctcc ctcttggtgt acaaaaaaca 1620

caaggaatac aacccaatag aaaatagtcc tgggaatgtg gtcagaagca aaggcctgag 1680

tgtctttctc aaccgtgcaa aagccgtgtt cttcccggga aaccaggaaa aggatccgct 1740

actcaaaaac caagaattta aaggagtttc ttaaatttcg accttgtttc tgaagctcac 1800

ttttcagtgc cattgatgtg agatgtgctg gagtggctat taaccttttt ttcctaaaga 1860

ttattgttaa atagatattg tggtttgggg aagttgaatt ttttataggt taaatgtcat 1920

tttagagatg gggagaggga ttatactgca ggcagcttca gccatgttgt gaaactgata 1980

aaagcaactt agcaaggctt cttttcatta ttttttatgt ttcacttata aagtcttagg 2040

taactagtag gatagaaaca ctgtgtcccg agagtaagga gagaagctac tattgattag 2100

agcctaaccc aggttaactg caagaagagg cgggatactt tcagctttcc atgtaactgt 2160

atgcataaag ccaatgtagt ccagtttcta agatcatgtt ccaagctaac tgaatcccac 2220

ttcaatacac actcatgaac tcctgatgga acaataacag gcccaagcct gtggtatgat 2280

gtgcacactt gctagactca gaaaaaatac tactctcata aatgggtggg agtattttgg 2340

tgacaaccta ctttgcttgg ctgagtgaag gaatgatatt catatattca tttattccat 2400

ggacatttag ttagtgcttt ttatatacca ggcatgatgc tgagtgacac tcttgtgtat 2460

atttccaaat ttttgtatag tcgctgcaca tatttgaaat catatattaa gactttccaa 2520

agatgaggtc cctggttttt catggcaact tgatcagtaa ggatttcacc tctgtttgta 2580

actaaaacca tctactatat gttagacatg acattctttt tctctccttc ctgaaaaata 2640

aagtgtggga agagacaaaa aaaaaaaaa 2669

<210> 178
<211> 560
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 178

Met Glu Cys Leu Tyr Tyr Phe Leu Gly Phe Leu Leu Leu Ala Ala Arg
1 5 10 15

Leu Pro Leu Asp Ala Ala Lys Arg Phe His Asp Val Leu Gly Asn Glu

20 25 30

Arg Pro Ser Ala Tyr Met Arg Glu His Asn Gln Leu Asn Gly Trp Ser
35 40 45

Ser Asp Glu Asn Asp Trp Asn Glu Lys Leu Tyr Pro Val Trp Lys Arg
50 55 60

Gly Asp Met Arg Trp Lys Asn Ser Trp Lys Gly Gly Arg Val Gln Ala
65 70 75 80

Val Leu Thr Ser Asp Ser Pro Ala Leu Val Gly Ser Asn Ile Thr Phe
85 90 95

Ala Val Asn Leu Ile Phe Pro Arg Cys Gln Lys Glu Asp Ala Asn Gly
100 105 110

Asn Ile Val Tyr Glu Lys Asn Cys Arg Asn Glu Ala Gly Leu Ser Ala
115 120 125

Asp Pro Tyr Val Tyr Asn Trp Thr Ala Trp Ser Glu Asp Ser Asp Gly
130 135 140

Glu Asn Gly Thr Gly Gln Ser His His Asn Val Phe Pro Asp Gly Lys
145 150 155 160

Pro Phe Pro His His Pro Gly Trp Arg Arg Trp Asn Phe Ile Tyr Val
165 170 175

Phe His Thr Leu Gly Gln Tyr Phe Gln Lys Leu Gly Arg Cys Ser Val
180 185 190

Arg Val Ser Val Asn Thr Ala Asn Val Thr Leu Gly Pro Gln Leu Met
195 200 205

Glu Val Thr Val Tyr Arg Arg His Gly Arg Ala Tyr Val Pro Ile Ala
210 215 220

Gln Val Lys Asp Val Tyr Val Val Thr Asp Gln Ile Pro Val Phe Val
225 230 235 240

Thr Met Phe Gln Lys Asn Asp Arg Asn Ser Ser Asp Glu Thr Phe Leu
245 250 255

Lys Asp Leu Pro Ile Met Phe Asp Val Leu Ile His Asp Pro Ser His
260 265 270

Phe Leu Asn Tyr Ser Thr Ile Asn Tyr Lys Trp Ser Phe Gly Asp Asn

275 280 285

Thr Gly Leu Phe Val Ser Thr Asn His Thr Val Asn His Thr Tyr Val
290 295 300

Leu Asn Gly Thr Phe Ser Leu Asn Leu Thr Val Lys Ala Ala Ala Pro
305 310 315 320

Gly Pro Cys Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Arg Pro Ser Lys Pro Thr
325 330 335

Pro Ser Leu Gly Pro Ala Gly Asp Asn Pro Leu Glu Leu Ser Arg Ile
340 345 350

Pro Asp Glu Asn Cys Gln Ile Asn Arg Tyr Gly His Phe Gln Ala Thr
355 360 365

Ile Thr Ile Val Glu Gly Ile Leu Glu Val Asn Ile Ile Gln Met Thr
370 375 380

Asp Val Leu Met Pro Val Pro Trp Pro Glu Ser Ser Leu Ile Asp Phe
385 390 395 400

Val Val Thr Cys Gln Gly Ser Ile Pro Thr Glu Val Cys Thr Ile Ile
405 410 415

Ser Asp Pro Thr Cys Glu Ile Thr Gln Asn Thr Val Cys Ser Pro Val
420 425 430

Asp Val Asp Glu Met Cys Leu Leu Thr Val Arg Arg Thr Phe Asn Gly
435 440 445

Ser Gly Thr Tyr Cys Val Asn Leu Thr Leu Gly Asp Asp Thr Ser Leu
450 455 460

Ala Leu Thr Ser Thr Leu Ile Ser Val Pro Asp Arg Asp Pro Ala Ser
465 470 475 480

Pro Leu Arg Met Ala Asn Ser Ala Leu Ile Ser Val Gly Cys Leu Ala
485 490 495

Ile Phe Val Thr Val Ile Ser Leu Leu Val Tyr Lys Lys His Lys Glu
500 505 510

Tyr Asn Pro Ile Glu Asn Ser Pro Gly Asn Val Val Arg Ser Lys Gly
515 520 525

Leu Ser Val Phe Leu Asn Arg Ala Lys Ala Val Phe Phe Pro Gly Asn

530 535 540

Gln Glu Lys Asp Pro Leu Leu Lys Asn Gln Glu Phe Lys Gly Val Ser
545 550 555 560

<210> 179
<211> 1440
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 179
gttacccagc attgtgagtg acagagcctg gatctgaacg ctgatcccat aatgcatcct 60

caagtggtca tcttaagcct catcctacat ctggcagatt ctgtagctgg ttctgtaaag 120

gttggtggag aggcaggtcc atctgtcaca ctaccctgcc actacagtgg agctgtcaca 180

tcaatgtgct ggaatagagg ctcatgttct ctattcacat gccaaaatgg cattgtctgg 240

accaatggaa cccacgtcac ctatcggaag gacacacgct ataagctatt gggggacctt 300

tcaagaaggg atgtctcttt gaccatagaa aatacagctg tgtctgacag tggcgtatat 360

tgttgccgtg ttgagcaccg tgggtggttc aatgacatga aaatcaccgt atcattggag 420

attgtgccac ccaaggtcac gactactcca attgtcacaa ctgttccaac cgtcacgact 480

gttcgaacga gcaccactgt tccaacgaca acgactgttc caacgacaac tgttccaaca 540

acaatgagca ttccaacgac aacgactgtt ccgacgacaa tgactgtttc aacgacaacg 600

agcgttccaa cgacaacgag cattccaaca acaacaagtg ttccagtgac aacaacggtc 660

tctacctttg ttcctccaat gcctttgccc aggcagaacc atgaaccagt agccacttca 720

ccatcttcac ctcagccagc agaaacccac cctacgacac tgcagggagc aataaggaga 780

gaacccacca gctcaccatt gtactcttac acaacagatg ggaatgacac cgtgacagag 840

tcttcagatg gcctttggaa taacaatcaa actcaactgt tcctagaaca tagtctactg 900

acggccaata ccactaaagg aatctatgct ggagtctgta tttctgtctt ggtgcttctt 960

gctcttttgg gtgtcatcat tgccaaaaag tatttcttca aaaaggaggt tcaacaacta 1020

agtgtttcat ttagcagcct tcaaattaaa gctttgcaaa atgcagttga aaaggaagtc 1080

caagcagaag acaatatcta cattgagaat agtctttatg ccacggacta agacccagtg 1140

gtgctctttg agagtttacg cccatgactg cagaagactg aacaggtatc agcacatcag 1200

atgtctttta gactccaaga caatttttct gtttcagttt catctggcat tccaacatgt 1260

cagtgatact gggtagagta actctcccac tccaaactgt gtatagtcaa cctcatcatt 1320

aatgtagtcc taatttgttt tgctaaaact ggctcaatcc ttctgatcat tgcagagttt 1380

tctctcaaac atgaacactt tagaattgta tgttctcttt agaccccata aatcctgtat 1440

<210> 180
<211> 359

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 180

Met His Pro Gln Val Val Ile Leu Ser Leu Ile Leu His Leu Ala Asp
1 5 10 15

Ser Val Ala Gly Ser Val Lys Val Gly Gly Glu Ala Gly Pro Ser Val
20 25 30

Thr Leu Pro Cys His Tyr Ser Gly Ala Val Thr Ser Met Cys Trp Asn
35 40 45

Arg Gly Ser Cys Ser Leu Phe Thr Cys Gln Asn Gly Ile Val Trp Thr
50 55 60

Asn Gly Thr His Val Thr Tyr Arg Lys Asp Thr Arg Tyr Lys Leu Leu
65 70 75 80

Gly Asp Leu Ser Arg Arg Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Thr Ala
85 90 95

Val Ser Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys Arg Val Glu His Arg Gly Trp
100 105 110

Phe Asn Asp Met Lys Ile Thr Val Ser Leu Glu Ile Val Pro Pro Lys
115 120 125

Val Thr Thr Thr Pro Ile Val Thr Thr Val Pro Thr Val Thr Thr Val
130 135 140

Arg Thr Ser Thr Thr Val Pro Thr Thr Thr Thr Val Pro Thr Thr Thr
145 150 155 160

Val Pro Thr Thr Met Ser Ile Pro Thr Thr Thr Thr Val Pro Thr Thr
165 170 175

Met Thr Val Ser Thr Thr Thr Ser Val Pro Thr Thr Thr Ser Ile Pro
180 185 190

Thr Thr Thr Ser Val Pro Val Thr Thr Thr Val Ser Thr Phe Val Pro
195 200 205

Pro Met Pro Leu Pro Arg Gln Asn His Glu Pro Val Ala Thr Ser Pro
210 215 220

Ser Ser Pro Gln Pro Ala Glu Thr His Pro Thr Thr Leu Gln Gly Ala
225 230 235 240

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

Gly Asn Asp Thr Val Thr Glu Ser Ser Asp Gly Leu Trp Asn Asn Asn
260 265 270

Gln Thr Gln Leu Phe Leu Glu His Ser Leu Leu Thr Ala Asn Thr Thr
275 280 285

Lys Gly Ile Tyr Ala Gly Val Cys Ile Ser Val Leu Val Leu Leu Ala
290 295 300

Leu Leu Gly Val Ile Ile Ala Lys Lys Tyr Phe Phe Lys Lys Glu Val
305 310 315 320

Gln Gln Leu Ser Val Ser Phe Ser Ser Leu Gln Ile Lys Ala Leu Gln
325 330 335

Asn Ala Val Glu Lys Glu Val Gln Ala Glu Asp Asn Ile Tyr Ile Glu
340 345 350

Asn Ser Leu Tyr Ala Thr Asp
355

<210> 181
<211> 2671
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 181
ggtgagtcac caaggaaggc agcggcagct ccactcagcc actgcaattg tgtccggaat 60

ttattccttc tggtgggttc atggtcttgc tgacttcaag aatgaagccg ctgacctcgc 120

gcataattag catcatcatt attctggctg gagcaattgc actcatcatt ggctttggta 180

tttcagggag acactccatc acagtcacta ctgtcgcctc agctgggaac attggggagg 240

atggaatcct gagctgcact tttgaacctg acatcaaact ttctgatatc gtgatacaat 300

ggctgaagga aggtgtttta ggcttggtcc atgagttcaa agaaggcaaa gatgagctgt 360

cggagcagga tgaaatgttc agaggccgga cagcagtgtt tgctgatcaa gtgatagttg 420

gcaatgcctc tttgcggctg aaaaacgtgc aactcacaga tgctggcacc tacaaatgtt 480

atatcatcac ttctaaaggc aaggggaatg ctaaccttga gtataaaact ggagccttca 540

gcatgccgga agtgaatgtg gactataatg ccagctcaga gaccttgcgg tgtgaggctc 600

cccgatggtt cccccggccc acagtggtct gggcatccca agttgaccag ggagccaact 660

tctcggaagt ctccaatacc agctttgagc tgaactctga gaatgtgacc atgaaggtag 720

tgtctgtgct ctacaatgtt acgatcaaca acacatactc ctgtatggtt gaaaatgaca 780

ttgccaaagc aacaggggat atcaaagtga cagaatcgga gatcaaaagg cggagtcacc 840

tacagctgct aaactcaaag gcttctctgt gtgtctcttc tttctttgcc atcagctggg 900

cacttctgcc tctcagccct tacctgatgc taaaataatg tgccttggcc acaaaaaagc 960

atgcaaagtc attgttacaa cagggatcta cagaactatt tcaccaccag atatgaccta 1020

gttttatatt tctgggagga aatgaattca tatctagaag tctggagtga gcaaacaaga 1080

gcaagaaaca aaaagaagcc aaaagcagaa ggctccaata tgaacaagat aaatctatct 1140

tcaaagacat attagaagtt gggaaaataa ttcatgtgaa ctagacaagt gtgttaagag 1200

tgataagtaa aatgcacgtg gagacaagtg catccccaga tctcagggac ctccccctgc 1260

ctgtcacctg gggagtgaga ggacaggata gtgcatgttc tttgtctctg aatttttagt 1320

tatatgtgcc gtaatgttgc tctgaggaag cccctggaaa gtctatccca acatatccac 1380

atcttatatt ccacaaatta agctgtagta tgtaccctaa gacgctgcta attgactgcc 1440

acttcgcaac tcaggggcgg ctgcatttta gtaatgggtc aaatgattca ctttttatga 1500

tgcttccaaa ggtgccttgg cttctcttcc caactgacaa atgccaaagt tgagaaaaat 1560

gatcataatt ttagcataaa cagagcagtc ggcgacaccg attttataaa taaactgagc 1620

accttctttt taaacaaaca aatgcgggtt tatttctcag atgatgttca tccgtgaatg 1680

gtccagggaa ggacctttca ccttgtctat atggcattat gtcatcacaa gctctgaggc 1740

ttctcctttc catcctgcgt ggacagctaa gacctcagtt ttcaatagca tctagagcag 1800

tgggactcag ctggggtgat ttcgcccccc atctccgggg gaatgtctga agacaatttt 1860

ggttacctca atgagggagt ggaggaggat acagtgccac taccaactag tggatagagg 1920

ccagggatgc tgctcaacct cctaccatgt acaggacgtc tccccattac aactacccaa 1980

tccgaagtgt caactgtgtc agggctaagg aaccctggtt ttgagtagaa aagggcctgg 2040

aaagagggga gccaacaaat ctgtctgctt cctcacatta gtcattggca aataagcatt 2100

ctgtctcttt ggctgctgcc tcagcacaga gagccagaac tctatcgggc accaggataa 2160

catctctcag tgaacagagt tgacaaggcc tatgggaaat gcctgatggg attatcttca 2220

gcttgttgag cttctaagtt tctttccctt cattctaccc tgcaagccaa gttctgtaag 2280

agaaatgcct gagttctagc tcaggttttc ttactctgaa tttagatctc cagaccctgc 2340

ctggccacaa ttcaaattaa ggcaacaaac atataccttc catgaagcac acacagactt 2400

ttgaaagcaa ggacaatgac tgcttgaatt gaggccttga ggaatgaagc tttgaaggaa 2460

aagaatactt tgtttccagc ccccttccca cactcttcat gtgttaacca ctgccttcct 2520

ggaccttgga gccacggtga ctgtattaca tgttgttata gaaaactgat tttagagttc 2580

tgatcgttca agagaatgat taaatataca tttcctacaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2640

aaaaaaaaaa aataaaaaaa aaaaaaaaaa a 2671

<210> 182
<211> 1164
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 182
agtggggcca ggggagtcat ctttttccgt tgcgggtacc cacctgccgc tggccagcat 60

tgccccagag gcatccttgg gtggctgctt gtataaactg caaggtccac aaagtgttga 120

acaagttgtt gaatgttttg gccaacactg cacctgctgt cttccctaca gatttgcagg 180

ctgggaaggc tagacttcct cagcccgagg gctgcccttc caaactctat cggctgatgc 240

agcgctgctg ggccctcagc cccaaggacc ggccctcctt cagtgagatt gccagcgccc 300

tgggagacag caccgtggac agcaagccgt gaggagggag cccgctcagg atggcctggg 360

caggggagga catctctaga gggaagctca cagcatgatg ggcaagatcc ctgtcctcct 420

gggccctgag gcccctgccc tagtgcaaca ggcattgctg aggtctgagc agggcctggc 480

ctttcctcct cttcctcacc ctcatccttt gggaggctga cttggaccca aactgggcga 540

ctagggcttt gagctgggca gttttccctg ccacctcttc ctctatcagg gacagtgtgg 600

gtgccacagg taaccccaat ttctggcctt caacttctcc ccttgaccgg gtccaactct 660

gccactcatc tgccaacttt gcctggggag ggctaggctt gggatgagct gggtttgtgg 720

ggagttcctt aatattctca agttctgggc acacagggtt aatgagtctc ttggcccact 780

ggtcccactt gggggtctag accaggatta tagaggacac agcaagtgag tcctccccac 840

tctgggcttg tgcacactga cccagaccca cgtcttcccc acccttctct cctttcctca 900

tcctaagtgc ctggcagatg aaggagtttt caggagcttt tgacactata taaaccgccc 960

tttttgtatg caccacgggc ggcttttata tgtaattgca gcgtggggtg ggtgggcatg 1020

ggaggtaggg gtgggccctg gagatgagga gggtgggcca tccttacccc acacttttat 1080

tgttgtcgtt ttttgtttgt ttttgttttt ttgtttttgt ttttgttttt acactcgctg 1140

ctctcaataa ataagccttt ttta 1164

<210> 183
<211> 1070
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 183

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

Leu Ser Val Leu Leu Leu Pro Leu Leu Gly Gly Thr Gln Thr Ala Ile
20 25 30

Val Phe Ile Lys Gln Pro Ser Ser Gln Asp Ala Leu Gln Gly Arg Arg
35 40 45

Ala Leu Leu Arg Cys Glu Val Glu Ala Pro Gly Pro Val His Val Tyr
50 55 60

Trp Leu Leu Asp Gly Ala Pro Val Gln Asp Thr Glu Arg Arg Phe Ala
65 70 75 80

Gln Gly Ser Ser Leu Ser Phe Ala Ala Val Asp Arg Leu Gln Asp Ser
85 90 95

Gly Thr Phe Gln Cys Val Ala Arg Asp Asp Val Thr Gly Glu Glu Ala
100 105 110

Arg Ser Ala Asn Ala Ser Phe Asn Ile Lys Trp Ile Glu Ala Gly Pro
115 120 125

Val Val Leu Lys His Pro Ala Ser Glu Ala Glu Ile Gln Pro Gln Thr
130 135 140

Gln Val Thr Leu Arg Cys His Ile Asp Gly His Pro Arg Pro Thr Tyr
145 150 155 160

Gln Trp Phe Arg Asp Gly Thr Pro Leu Ser Asp Gly Gln Ser Asn His
165 170 175

Thr Val Ser Ser Lys Glu Arg Asn Leu Thr Leu Arg Pro Ala Gly Pro
180 185 190

Glu His Ser Gly Leu Tyr Ser Cys Cys Ala His Ser Ala Phe Gly Gln
195 200 205

Ala Cys Ser Ser Gln Asn Phe Thr Leu Ser Ile Ala Asp Glu Ser Phe
210 215 220

Ala Arg Val Val Leu Ala Pro Gln Asp Val Val Val Ala Arg Tyr Glu
225 230 235 240

Glu Ala Met Phe His Cys Gln Phe Ser Ala Gln Pro Pro Pro Ser Leu
245 250 255

Gln Trp Leu Phe Glu Asp Glu Thr Pro Ile Thr Asn Arg Ser Arg Pro
260 265 270

Pro His Leu Arg Arg Ala Thr Val Phe Ala Asn Gly Ser Leu Leu Leu
275 280 285

Thr Gln Val Arg Pro Arg Asn Ala Gly Ile Tyr Arg Cys Ile Gly Gln
290 295 300

Gly Gln Arg Gly Pro Pro Ile Ile Leu Glu Ala Thr Leu His Leu Ala
305 310 315 320

Glu Ile Glu Asp Met Pro Leu Phe Glu Pro Arg Val Phe Thr Ala Gly
325 330 335

Ser Glu Glu Arg Val Thr Cys Leu Pro Pro Lys Gly Leu Pro Glu Pro
340 345 350

Ser Val Trp Trp Glu His Ala Gly Val Arg Leu Pro Thr His Gly Arg
355 360 365

Val Tyr Gln Lys Gly His Glu Leu Val Leu Ala Asn Ile Ala Glu Ser
370 375 380

Asp Ala Gly Val Tyr Thr Cys His Ala Ala Asn Leu Ala Gly Gln Arg
385 390 395 400

Arg Gln Asp Val Asn Ile Thr Val Ala Thr Val Pro Ser Trp Leu Lys
405 410 415

Lys Pro Gln Asp Ser Gln Leu Glu Glu Gly Lys Pro Gly Tyr Leu Asp
420 425 430

Cys Leu Thr Gln Ala Thr Pro Lys Pro Thr Val Val Trp Tyr Arg Asn
435 440 445

Gln Met Leu Ile Ser Glu Asp Ser Arg Phe Glu Val Phe Lys Asn Gly
450 455 460

Thr Leu Arg Ile Asn Ser Val Glu Val Tyr Asp Gly Thr Trp Tyr Arg
465 470 475 480

Cys Met Ser Ser Thr Pro Ala Gly Ser Ile Glu Ala Gln Ala Arg Val
485 490 495

Gln Val Leu Glu Lys Leu Lys Phe Thr Pro Pro Pro Gln Pro Gln Gln
500 505 510

Cys Met Glu Phe Asp Lys Glu Ala Thr Val Pro Cys Ser Ala Thr Gly
515 520 525

Arg Glu Lys Pro Thr Ile Lys Trp Glu Arg Ala Asp Gly Ser Ser Leu
530 535 540

Pro Glu Trp Val Thr Asp Asn Ala Gly Thr Leu His Phe Ala Arg Val
545 550 555 560

Thr Arg Asp Asp Ala Gly Asn Tyr Thr Cys Ile Ala Ser Asn Gly Pro
565 570 575

Gln Gly Gln Ile Arg Ala His Val Gln Leu Thr Val Ala Val Phe Ile
580 585 590

Thr Phe Lys Val Glu Pro Glu Arg Thr Thr Val Tyr Gln Gly His Thr
595 600 605

Ala Leu Leu Gln Cys Glu Ala Gln Gly Asp Pro Lys Pro Leu Ile Gln
610 615 620

Trp Lys Gly Lys Asp Arg Ile Leu Asp Pro Thr Lys Leu Gly Pro Arg
625 630 635 640

Met His Ile Phe Gln Asn Gly Ser Leu Val Ile His Asp Val Ala Pro
645 650 655

Glu Asp Ser Gly Arg Tyr Thr Cys Ile Ala Gly Asn Ser Cys Asn Ile
660 665 670

Lys His Thr Glu Ala Pro Leu Tyr Val Val Asp Lys Pro Val Pro Glu
675 680 685

Glu Ser Glu Gly Pro Gly Ser Pro Pro Pro Tyr Lys Met Ile Gln Thr
690 695 700

Ile Gly Leu Ser Val Gly Ala Ala Val Ala Tyr Ile Ile Ala Val Leu
705 710 715 720

Gly Leu Met Phe Tyr Cys Lys Lys Arg Cys Lys Ala Lys Arg Leu Gln
725 730 735

Lys Gln Pro Glu Gly Glu Glu Pro Glu Met Glu Cys Leu Asn Gly Gly
740 745 750

Pro Leu Gln Asn Gly Gln Pro Ser Ala Glu Ile Gln Glu Glu Val Ala
755 760 765

Leu Thr Ser Leu Gly Ser Gly Pro Ala Ala Thr Asn Lys Arg His Ser
770 775 780

Thr Ser Asp Lys Met His Phe Pro Arg Ser Ser Leu Gln Pro Ile Thr
785 790 795 800

Thr Leu Gly Lys Ser Glu Phe Gly Glu Val Phe Leu Ala Lys Ala Gln
805 810 815

Gly Leu Glu Glu Gly Val Ala Glu Thr Leu Val Leu Val Lys Ser Leu
820 825 830

Gln Ser Lys Asp Glu Gln Gln Gln Leu Asp Phe Arg Arg Glu Leu Glu
835 840 845

Met Phe Gly Lys Leu Asn His Ala Asn Val Val Arg Leu Leu Gly Leu
850 855 860

Cys Arg Glu Ala Glu Pro His Tyr Met Val Leu Glu Tyr Val Asp Leu
865 870 875 880

Gly Asp Leu Lys Gln Phe Leu Arg Ile Ser Lys Ser Lys Asp Glu Lys
885 890 895

Leu Lys Ser Gln Pro Leu Ser Thr Lys Gln Lys Val Ala Leu Cys Thr
900 905 910

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

Lys Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Leu Val Ser Ala Gln Arg Gln Val
930 935 940

Lys Val Ser Ala Leu Gly Leu Ser Lys Asp Val Tyr Asn Ser Glu Tyr
945 950 955 960

Tyr His Phe Arg Gln Ala Trp Val Pro Leu Arg Trp Met Ser Pro Glu
965 970 975

Ala Ile Leu Glu Gly Asp Phe Ser Thr Lys Ser Asp Val Trp Ala Phe
980 985 990

Gly Val Leu Met Trp Glu Val Phe Thr His Gly Glu Met Pro His Gly
995 1000 1005

Gly Gln Ala Asp Asp Glu Val Leu Ala Asp Leu Gln Ala Gly Lys
1010 1015 1020

Ala Arg Leu Pro Gln Pro Glu Gly Cys Pro Ser Lys Leu Tyr Arg
1025 1030 1035

Leu Met Gln Arg Cys Trp Ala Leu Ser Pro Lys Asp Arg Pro Ser
1040 1045 1050

Phe Ser Glu Ile Ala Ser Ala Leu Gly Asp Ser Thr Val Asp Ser
    1055 1060 1065

Lys Pro
    1070

<210> 184
<211> 1229
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 184
ttcctttctc tctcagctct ccgtctctct ttctctctca gcctctttct ttctccctgt 60

ctcccccact gtcagcacct cttctgtgtg gtgagtggac cgcttacccc actaggtgaa 120

gatgtcagcc caggagagct gcctcagcct catcaagtcc tcggcagcct gatcttctgc 180

ttcggcatct ggatcctcat tgacaagacc agcttcgtgt cctttgtggg cttggccttc 240

gtgcctctgc agatctggtc caaagtcctg gccatctcag gaatcttcac catgggcatc 300

gccctcctgg gttgtgtggg ggccctcaag gagctccgct gcctcctggg cctgtatttt 360

gggatgctgc tgctcctgtt tgccacacag atcaccctgg gaatcctcat ctccactcag 420

cgggcccagc tggagcgaag cttgcgggac gtcgtagaga aaaccatcca aaagtacggc 480

accaaccccg aggagaccgc ggccgaggag agctgggact atgtgcagtt ccagctgcgc 540

tgctgcggct ggcactaccc gcaggactgg ttccaagtcc tcatcctgag aggtaacggg 600

tcggaggcgc accgcgtgcc ctgctcctgc tacaacttgt cggcgaccaa cgactccaca 660

atcctagata aggtgatctt gccccagctc agcaggcttg gacacctggc gcggtccaga 720

cacagtgcag acatctgcgc tgtccctgca gagagccaca tctaccgcga gggctgcgcg 780

cagggcctcc agaagtggct gcacaacaac cttatttcca tagtgggcat ttgcctgggc 840

gtcggcctac tcgagctcgg gttcatgacg ctctcgatat tcctgtgcag aaacctggac 900

cacgtctaca accggctcgc tcgataccgt taggccccgc cctccccaaa gtcccgcccc 960

gcccccgtca cgtgcgctgg gcacttccct gctgcctgta aatatttgtt taatccccag 1020

ttcgcctgga gccctccgcc ttcacattcc cctggggacc cacgtggctg cgtgcccctg 1080

ctgctgtcac ctctcccacg ggacctgggg ctttcgtcca cagcttcctg tccccatctg 1140

tcggcctacc accacccaca agattatttt tcacccaaac ctcaaataaa tcccctgcgt 1200

ttttggtaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 1229

<210> 185
<211> 213
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 185

Met Gly Ile Ala Leu Leu Gly Cys Val Gly Ala Leu Lys Glu Leu Arg
1 5 10 15

Cys Leu Leu Gly Leu Tyr Phe Gly Met Leu Leu Leu Leu Phe Ala Thr
20 25 30

Gln Ile Thr Leu Gly Ile Leu Ile Ser Thr Gln Arg Ala Gln Leu Glu
35 40 45

Arg Ser Leu Arg Asp Val Val Glu Lys Thr Ile Gln Lys Tyr Gly Thr
50 55 60

Asn Pro Glu Glu Thr Ala Ala Glu Glu Ser Trp Asp Tyr Val Gln Phe
65 70 75 80

Gln Leu Arg Cys Cys Gly Trp His Tyr Pro Gln Asp Trp Phe Gln Val
85 90 95

Leu Ile Leu Arg Gly Asn Gly Ser Glu Ala His Arg Val Pro Cys Ser
100 105 110

Cys Tyr Asn Leu Ser Ala Thr Asn Asp Ser Thr Ile Leu Asp Lys Val
115 120 125

Ile Leu Pro Gln Leu Ser Arg Leu Gly His Leu Ala Arg Ser Arg His
130 135 140

Ser Ala Asp Ile Cys Ala Val Pro Ala Glu Ser His Ile Tyr Arg Glu
145 150 155 160

Gly Cys Ala Gln Gly Leu Gln Lys Trp Leu His Asn Asn Leu Ile Ser
165 170 175

Ile Val Gly Ile Cys Leu Gly Val Gly Leu Leu Glu Leu Gly Phe Met
180 185 190

Thr Leu Ser Ile Phe Leu Cys Arg Asn Leu Asp His Val Tyr Asn Arg
195 200 205

Leu Ala Arg Tyr Arg
210

<210> 186
<211> 3148
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 186
gtgggaaggg cctgtgggtt tattataagg cggagctcgg cgggagaggt gcgggccgaa 60

tccgagccga gcggagagga atccggcagt agagagcgga ctccagccgg cggaccctgc 120

agccctcgcc tgggacagcg gcgcgctggg caggcgccca agagagcatc gagcagcgga 180

acccgcgaag ccggcccgca gccgcgaccc gcgcagcctg ccgctctccc gccgccggtc 240

cgggcagcat gaggcgcgcg gcgctctggc tctggctgtg cgcgctggcg ctgagcctgc 300

agccggccct gccgcaaatt gtggctacta atttgccccc tgaagatcaa gatggctctg 360

gggatgactc tgacaacttc tccggctcag gtgcaggtgc tttgcaagat atcaccttgt 420

cacagcagac cccctccact tggaaggaca cgcagctcct gacggctatt cccacgtctc 480

cagaacccac cggcctggag gctacagctg cctccacctc caccctgccg gctggagagg 540

ggcccaagga gggagaggct gtagtcctgc cagaagtgga gcctggcctc accgcccggg 600

agcaggaggc cacccccga cccagggaga ccacacagct cccgaccact catcaggcct 660

caacgaccac agccaccacg gcccaggagc ccgccacctc ccacccccac agggacatgc 720

agcctggcca ccatgagacc tcaacccctg caggacccag ccaagctgac cttcacactc 780

cccacacaga ggatggaggt ccttctgcca ccgagagggc tgctgaggat ggagcctcca 840

gtcagctccc agcagcagag ggctctgggg agcaggactt cacctttgaa acctcggggg 900

agaatacggc tgtagtggcc gtggagcctg accgccggaa ccagtcccca gtggatcagg 960

gggccacggg ggcctcacag ggcctcctgg acaggaaaga ggtgctggga ggggtcattg 1020

ccggaggcct cgtggggctc atctttgctg tgtgcctggt gggtttcatg ctgtaccgca 1080

tgaagaagaa ggacgaaggc agctactcct tggaggagcc gaaacaagcc aacggcgggg 1140

cctaccagaa gcccaccaaa caggaggaat tctatgcctg acgcgggagc catgcgcccc 1200

ctccgccctg ccactcacta ggcccccact tgcctcttcc ttgaagaact gcaggccctg 1260

gcctcccctg ccaccaggcc acctccccag cattccagcc cctctggtcg ctcctgccca 1320

cggagtcgtg gggtgtgctg ggagctccac tctgcttctc tgacttctgc ctggagactt 1380

agggcaccag gggtttctcg cataggacct ttccaccaca gccagcacct ggcatcgcac 1440

cattctgact cggtttctcc aaactgaagc agcctctccc caggtccagc tctggagggg 1500

agggggatcc gactgctttg gacctaaatg gcctcatgtg gctggaagat cctgcgggtg 1560

gggcttgggg ctcacacacc tgtagcactt actggtagga ccaagcatct tgggggggtg 1620

gccgctgagt ggcaggggac aggagtccac tttgtttcgt ggggaggtct aatctagata 1680

tcgacttgtt tttgcacatg tttcctctag ttctttgttc atagcccagt agaccttgtt 1740

acttctgagg taagttaagt aagttgattc ggtatccccc catcttgctt ccctaatcta 1800

tggtcgggag acagcatcag ggttaagaag actttttttt tttttttaa actaggagaa 1860

ccaaatctgg aagccaaaat gtaggcttag tttgtgtgtt gtctcttgag tttgtcgctc 1920

atgtgtgcaa cagggtatgg actatctgtc tggtggcccc gtttctggtg gtctgttggc 1980

aggctggcca gtccaggctg ccgtggggcc gccgcctctt tcaagcagtc gtgcctgtgt 2040

ccatgcgctc agggccatgc tgaggcctgg gccgctgcca cgttggagaa gcccgtgtga 2100

gaagtgaatg ctgggactca gccttcagac agagaggact gtagggaggg cggcaggggc 2160

ctggagatcc tcctgcagac cacgcccgtc ctgcctgtgg cgccgtctcc aggggctgct 2220

tcctcctgga aattgacgag gggtgtcttg ggcagagctg gctctgagcg cctccatcca 2280

aggccaggtt ctccgttagc tcctgtggcc ccaccctggg ccctgggctg gaatcaggaa 2340

tattttccaa agagtgatag tcttttgctt ttggcaaaac tctacttaat ccaatgggtt 2400

tttccctgta cagtagattt tccaaatgta ataaacttta atataaagta gtcctgtgaa 2460

tgccactgcc ttcgcttctt gcctctgtgc tgtgtgtgac gtgaccggac ttttctgcaa 2520

acaccaacat gttgggaaac ttggctcgaa tctctgtgcc ttcgtctttc ccatggggag 2580

ggattctggt tccagggtcc ctctgtgtat ttgctttttt gttttggctg aaattctcct 2640

ggaggtcggt aggttcagcc aaggttttat aaggctgatg tcaatttctg tgttgccaag 2700

ctccaagccc catcttctaa atggcaaagg aaggtggatg gccccagcac agcttgacct 2760

gaggctgtgg tcacagcgga ggtgtggagc cgaggcctac cccgcagaca ccttggacat 2820

cctcctccca cccggctgca gaggccagag gcccccagcc cagggctcct gcacttactt 2880

gcttatttga caacgtttca gcgactccgt tggccactcc gagaggtggg ccagtctgtg 2940

gatcagagat gcaccaccaa gccaagggaa cctgtgtccg gtattcgata ctgcgacttt 3000

ctgcctggag tgtatgactg cacatgactc gggggtgggg aaaggggtcg gctgaccatg 3060

ctcatctgct ggtccgtggg acggtgccca agccagaggc tgggttcatt tgtgtaacga 3120

caataaacgg tacttgtcat ttcgggca 3148

<210> 187
<211> 310
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 187

Met Arg Arg Ala Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu Ser
1 5 10 15

Leu Gln Pro Ala Leu Pro Gln Ile Val Ala Thr Asn Leu Pro Pro Glu
20 25 30

Asp Gln Asp Gly Ser Gly Asp Asp Ser Asp Asn Phe Ser Gly Ser Gly
35 40 45

Ala Gly Ala Leu Gln Asp Ile Thr Leu Ser Gln Gln Thr Pro Ser Thr
50 55 60

Trp Lys Asp Thr Gln Leu Leu Thr Ala Ile Pro Thr Ser Pro Glu Pro
65 70 75 80

Thr Gly Leu Glu Ala Thr Ala Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala Gly
85 90 95

Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu Ala Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro
100 105 110

Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg Pro Arg Glu Thr
115 120 125

Thr Gln Leu Pro Thr Thr His Gln Ala Ser Thr Thr Thr Ala Thr Thr
130 135 140

Ala Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly
145 150 155 160

His His Glu Thr Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ser Gln Ala Asp Leu His
165 170 175

Thr Pro His Thr Glu Asp Gly Gly Pro Ser Ala Thr Glu Arg Ala Ala
180 185 190

Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly Glu
195 200 205

Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val Ala
210 215 220

Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser Pro Val Asp Gln Gly Ala Thr
225 230 235 240

Gly Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg Lys Glu Val Leu Gly Gly Val
245 250 255

Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly
260 265 270

Phe Met Leu Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp Glu Gly Ser Tyr Ser Leu
275 280 285

Glu Glu Pro Lys Gln Ala Asn Gly Gly Ala Tyr Gln Lys Pro Thr Lys
290 295 300

Gln Glu Glu Phe Tyr Ala
305 310

<210> 188
<211> 1506
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 188
ctgcctgggg agcccccccg ccccacatcc tgccccgcaa aaggcagctt caccaaagtg 60

gggtatttcc agcctttgta gctttcactt ccacatctac caagtgggcg gagtggcctt 120

ctgtggacga atcagattcc tctccagcac cgactttaag aggcgagccg gggggtcagg 180

gtcccagatg cacaggagga gaagcaggag ctgtcgggaa gatcagaagc cagtcatgga 240

tgaccagcgc gaccttatct ccaacaatga gcaactgccc atgctgggcc ggcgccctgg 300

ggccccggag agcaagtgca gccgcggagc cctgtacaca ggcttttcca tcctggtgac 360

tctgctcctc gctggccagg ccaccaccgc ctacttcctg taccagcagc agggccggct 420

ggacaaactg acagtcacct cccagaacct gcagctggag aacctgcgca tgaagcttcc 480

caagcctccc aagcctgtga gcaagatgcg catggccacc ccgctgctga tgcaggcgct 540

gcccatggga gccctgcccc aggggcccat gcagaatgcc accaagtatg gcaacatgac 600

agaggaccat gtgatgcacc tgctccagaa tgctgacccc ctgaaggtgt acccgccact 660

gaaggggagc ttcccggaga acctgagaca ccttaagaac accatggaga ccatagactg 720

gaaggtcttt gagagctgga tgcaccattg gctcctgttt gaaatgagca ggcactcctt 780

ggagcaaaag cccactgacg ctccaccgaa agagtcactg gaactggagg acccgtcttc 840

tgggctgggt gtgaccaagc aggatctggg cccagtcccc atgtgagagc agcagaggcg 900

gtcttcaaca tcctgccagc cccacacagc tacagctttc ttgctccctt cagcccccag 960

cccctccccc atctcccacc ctgtacctca tcccatgaga ccctggtgcc tggctctttc 1020

gtcacccttg gacaagacaa accaagtcgg aacagcagat aacaatgcag caaggccctg 1080

ctgcccaatc tccatctgtc aacaggggcg tgaggtccca ggaagtggcc aaaagctaga 1140

cagatccccg ttcctgacat cacagcagcc tccaacacaa ggctccaaga cctaggctca 1200

tggacgagat gggaaggcac agggagaagg gataacccta cacccagacc ccaggctgga 1260

catgctgact gtcctctccc ctccagcctt tggccttggc ttttctagcc tatttacctg 1320

caggctgagc cactctcttc cctttcccca gcatcactcc ccaaggaaga gccaatgttt 1380

tccacccata atcctttctg ccgaccccta gttccctctg ctcagccaag cttgttatca 1440

gctttcaggg ccatggttca cattagaata aaaggtagta attagaacaa aaaaaaaaaa 1500

aaaaaa 1506

<210> 189
<211> 232
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 189

Met His Arg Arg Arg Ser Arg Ser Cys Arg Glu Asp Gln Lys Pro Val
1 5 10 15

Met Asp Asp Gln Arg Asp Leu Ile Ser Asn Asn Glu Gln Leu Pro Met
20 25 30

Leu Gly Arg Arg Pro Gly Ala Pro Glu Ser Lys Cys Ser Arg Gly Ala
35 40 45

Leu Tyr Thr Gly Phe Ser Ile Leu Val Thr Leu Leu Leu Ala Gly Gln
50 55 60

Ala Thr Thr Ala Tyr Phe Leu Tyr Gln Gln Gln Gly Arg Leu Asp Lys
65 70 75 80

Leu Thr Val Thr Ser Gln Asn Leu Gln Leu Glu Asn Leu Arg Met Lys
85 90 95

Leu Pro Lys Pro Pro Lys Pro Val Ser Lys Met Arg Met Ala Thr Pro
100 105 110

Leu Leu Met Gln Ala Leu Pro Met Gly Ala Leu Pro Gln Gly Pro Met
115 120 125

Gln Asn Ala Thr Lys Tyr Gly Asn Met Thr Glu Asp His Val Met His
130 135 140

Leu Leu Gln Asn Ala Asp Pro Leu Lys Val Tyr Pro Pro Leu Lys Gly
145 150 155 160

Ser Phe Pro Glu Asn Leu Arg His Leu Lys Asn Thr Met Glu Thr Ile
165 170 175

Asp Trp Lys Val Phe Glu Ser Trp Met His His Trp Leu Leu Phe Glu
180 185 190

Met Ser Arg His Ser Leu Glu Gln Lys Pro Thr Asp Ala Pro Pro Lys
195 200 205

Glu Ser Leu Glu Leu Glu Asp Pro Ser Ser Gly Leu Gly Val Thr Lys
210 215 220

Gln Asp Leu Gly Pro Val Pro Met
225 230

<210> 190
<211> 5616

<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 190
ccccggcgca gcgcggccgc agcagcctcc gccccccgca cggtgtgagc gcccgacgcg 60

gccgaggcgg ccggagtccc gagctagccc cggcggccgc cgccgcccag accggacgac 120

aggccacctc gtcggcgtcc gcccgagtcc ccgcctcgcc gccaacgcca caaccaccgc 180

gcacggcccc ctgactccgt ccagtattga tcgggagagc cggagcgagc tcttcgggga 240

gcagcgatgc gaccctccgg gacggccggg gcagcgctcc tggcgctgct ggctgcgctc 300

tgcccggcga gtcgggctct ggaggaaaag aaagtttgcc aaggcacgag taacaagctc 360

acgcagttgg gcacttttga agatcatttt ctcagcctcc agaggatgtt caataactgt 420

gaggtggtcc ttgggaattt ggaaattacc tatgtgcaga ggaattatga tctttccttc 480

ttaaagacca tccaggaggt ggctggttat gtcctcattg ccctcaacac agtggagcga 540

attcctttgg aaaacctgca gatcatcaga ggaaatatgt actacgaaaa ttcctatgcc 600

ttagcagtct tatctaacta tgatgcaaat aaaaccggac tgaaggagct gcccatgaga 660

aatttacagg aaatcctgca tggcgccgtg cggttcagca acaaccctgc cctgtgcaac 720

gtggagagca tccagtggcg ggacatagtc agcagtgact ttctcagcaa catgtcgatg 780

gacttccaga accacctggg cagctgccaa aagtgtgatc caagctgtcc caatgggagc 840

tgctggggtg caggagagga gaactgccag aaactgacca aaatcatctg tgcccagcag 900

tgctccgggc gctgccgtgg caagtccccc agtgactgct gccacaacca gtgtgctgca 960

ggctgcacag gcccccggga gagcgactgc ctggtctgcc gcaaattccg agacgaagcc 1020

acgtgcaagg acacctgccc cccactcatg ctctacaacc ccaccacgta ccagatggat 1080

gtgaaccccg agggcaaata cagctttggt gccacctgcg tgaagaagtg tccccgtaat 1140

tatgtggtga cagatcacgg ctcgtgcgtc cgagcctgtg gggccgacag ctatgagatg 1200

gaggaagacg gcgtccgcaa gtgtaagaag tgcgaagggc cttgccgcaa agtgtgtaac 1260

ggaataggta ttggtgaatt taaagactca ctctccataa atgctacgaa tattaaacac 1320

ttcaaaaact gcacctccat cagtggcgat ctccacatcc tgccggtggc atttaggggt 1380

gactccttca cacatactcc tcctctggat ccacaggaac tggatattct gaaaaccgta 1440

aaggaaatca cagggttttt gctgattcag gcttggcctg aaaacaggac ggacctccat 1500

gcctttgaga acctagaaat catacgcggc aggaccaagc aacatggtca gttttctctt 1560

gcagtcgtca gcctgaacat aacatccttg ggattacgct ccctcaagga gataagtgat 1620

ggagatgtga taatttcagg aaacaaaaat ttgtgctatg caaatacaat aaactggaaa 1680

aaactgtttg ggacctccgg tcagaaaacc aaaattataa gcaacagagg tgaaaacagc 1740

tgcaaggcca caggccaggt ctgccatgcc ttgtgctccc ccgagggctg ctggggcccg 1800

gagcccaggg actgcgtctc ttgccggaat gtcagccgag gcagggaatg cgtggacaag 1860

tgcaaccttc tggagggtga gccaagggag tttgtggaga actctgagtg catacagtgc 1920

cacccagagt gcctgcctca ggccatgaac atcacctgca caggacgggg accagacaac 1980

tgtatccagt gtgcccacta cattgacggc ccccactgcg tcaagacctg cccggcagga 2040

gtcatgggag aaaacaacac cctggtctgg aagtacgcag acgccggcca tgtgtgccac 2100

ctgtgccatc caaactgcac ctacggatgc actgggccag gtcttgaagg ctgtccaacg 2160

aatgggccta agatcccgtc catcgccact gggatggtgg gggccctcct cttgctgctg 2220

gtggtggccc tggggatcgg cctcttcatg cgaaggcgcc acatcgttcg gaagcgcacg 2280

ctgcggaggc tgctgcagga gagggagctt gtggagcctc ttacacccag tggagaagct 2340

cccaaccaag ctctcttgag gatcttgaag gaaactgaat tcaaaaagat caaagtgctg 2400

ggctccggtg cgttcggcac ggtgtataag ggactctgga tcccagaagg tgagaaagtt 2460

aaaattcccg tcgctatcaa ggaattaaga gaagcaacat ctccgaaagc caacaaggaa 2520

atcctcgatg aagcctacgt gatggccagc gtggacaacc cccacgtgtg ccgcctgctg 2580

ggcatctgcc tcacctccac cgtgcagctc atcacgcagc tcatgccctt cggctgcctc 2640

ctggactatg tccgggaaca caaagacaat attggctccc agtacctgct caactggtgt 2700

gtgcagatcg caaagggcat gaactacttg gaggaccgtc gcttggtgca ccgcgacctg 2760

gcagccagga acgtactggt gaaaacaccg cagcatgtca agatcacaga ttttgggctg 2820

gccaaactgc tgggtgcgga agagaaagaa taccatgcag aaggaggcaa agtgcctatc 2880

aagtggatgg cattggaatc aattttacac agaatctata cccaccagag tgatgtctgg 2940

agctacgggg tgaccgtttg ggagttgatg acctttggat ccaagccata tgacggaatc 3000

cctgccagcg agatctcctc catcctggag aaaggagaac gcctccctca gccacccata 3060

tgtaccatcg atgtctacat gatcatggtc aagtgctgga tgatagacgc agatagtcgc 3120

ccaaagttcc gtgagttgat catcgaattc tccaaaatgg cccgagaccc ccagcgctac 3180

cttgtcattc agggggatga aagaatgcat ttgccaagtc ctacagactc caacttctac 3240

cgtgccctga tggatgaaga agacatggac gacgtggtgg atgccgacga gtacctcatc 3300

ccacagcagg gcttcttcag cagcccctcc acgtcacgga ctcccctcct gagctctctg 3360

agtgcaacca gcaacaattc caccgtggct tgcattgata gaaatgggct gcaaagctgt 3420

cccatcaagg aagacagctt cttgcagcga tacagctcag accccacagg cgccttgact 3480

gaggacagca tagacgacac cttcctccca gtgcctgaat acataaacca gtccgttccc 3540

aaaaggcccg ctggctctgt gcagaatcct gtctatcaca atcagcctct gaaccccgcg 3600

cccagcagag acccacacta ccaggacccc cacagcactg cagtgggcaa ccccgagtat 3660

ctcaacactg tccagcccac ctgtgtcaac agcacattcg acagccctgc ccactgggcc 3720

cagaaaggca gccaccaaat tagcctggac aaccctgact accagcagga cttctttccc 3780

aaggaagcca agccaaatgg catctttaag ggctccacag ctgaaaatgc agaataccta 3840

agggtcgcgc cacaaagcag tgaatttatt ggagcatgac cacggaggat agtatgagcc 3900

ctaaaaatcc agactctttc gatacccagg accaagccac agcaggtcct ccatcccaac 3960

agccatgccc gcattagctc ttagacccac agactggttt tgcaacgttt acaccgacta 4020

gccaggaagt acttccacct cgggcacatt ttgggaagtt gcattccttt gtcttcaaac 4080

tgtgaagcat ttacagaaac gcatccagca agaatattgt ccctttgagc agaaatttat 4140

ctttcaaaga ggtatatttg aaaaaaaaaa aaagtatatg tgaggatttt tattgattgg 4200

ggatcttgga gtttttcatt gtcgctattg atttttactt caatgggctc ttccaacaag 4260

gaagaagctt gctggtagca cttgctaccc tgagttcatc caggcccaac tgtgagcaag 4320

gagcacaagc cacaagtctt ccagaggatg cttgattcca gtggttctgc ttcaaggctt 4380

ccactgcaaa acactaaaga tccaagaagg ccttcatggc cccagcaggc cggatcggta 4440

ctgtatcaag tcatggcagg tacagtagga taagccactc tgtcccttcc tgggcaaaga 4500

agaaacggag gggatggaat tcttccttag acttactttt gtaaaaatgt ccccacggta 4560

cttactcccc actgatggac cagtggtttc cagtcatgag cgttagactg acttgtttgt 4620

cttccattcc attgttttga aactcagtat gctgcccctg tcttgctgtc atgaaatcag 4680

caagagagga tgacacatca aataataact cggattccag cccacattgg attcatcagc 4740

atttggacca atagcccaca gctgagaatg tggaatacct aaggatagca ccgcttttgt 4800

tctcgcaaaa acgtatctcc taatttgagg ctcagatgaa atgcatcagg tcctttgggg 4860

catagatcag aagactacaa aaatgaagct gctctgaaat ctcctttagc catcacccca 4920

acccccccaaa attagtttgt gttacttatg gaagatagtt ttctcctttt acttcacttc 4980

aaaagctttt tactcaaaga gtatatgttc cctccaggtc agctgccccc aaacccccctc 5040

cttacgcttt gtcacacaaa aagtgtctct gccttgagtc atctattcaa gcacttacag 5100

ctctggccac aacagggcat tttacaggtg cgaatgacag tagcattatg agtagtgtgg 5160

aattcaggta gtaaatatga aactagggtt tgaaattgat aatgctttca caacatttgc 5220

agatgtttta gaaggaaaaa agttccttcc taaaataatt tctctacaat tggaagattg 5280

gaagattcag ctagttagga gcccaccttt tttcctaatc tgtgtgtgcc ctgtaacctg 5340

actggttaac agcagtcctt tgtaaacagt gttttaaact ctcctagtca atatccaccc 5400

catccaattt atcaaggaag aaatggttca gaaaatattt tcagcctaca gttatgttca 5460

gtcacacaca catacaaaat gttccttttg cttttaaagt aatttttgac tcccagatca 5520

gtcagagccc ctacagcatt gttaagaaag tatttgattt ttgtctcaat gaaaataaaa 5580

ctatattcat ttccactcta aaaaaaaaaa aaaaaa 5616

<210> 191
<211> 1210
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 191

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His
290 295 300

Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu
305 310 315 320

Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val
325 330 335

Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn
340 345 350

Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp
355 360 365

Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr
370 375 380

Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu
385 390 395 400

Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp
405 410 415

Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln
420 425 430

His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu
435 440 445

Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser
450 455 460

Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu
465 470 475 480

Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu
485 490 495

Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro
500 505 510

Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn
515 520 525

Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly
530 535 540

Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro
545 550 555 560

Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro
565 570 575

Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val
580 585 590

Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp
595 600 605

Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys
610 615 620

Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly
625 630 635 640

Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu
645 650 655

Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His
660 665 670

Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu
675 680 685

Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu
690 695 700

Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser
705 710 715 720

Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu
725 730 735

Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser
740 745 750

Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser
755 760 765

Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser
770 775 780

Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp
785 790 795 800

Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn
805 810 815

Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg
820 825 830

Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro
835 840 845

Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala
850 855 860

Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp
865 870 875 880

Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp
885 890 895

Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser
900 905 910

Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu
915 920 925

Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr
930 935 940

Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys
945 950 955 960

Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln
965 970 975

Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro
980 985 990

Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp
995 1000 1005

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

Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu
1025 1030 1035

Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn
1040 1045 1050

Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg
1055 1060 1065

Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp
1070 1075 1080

Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro
1085 1090 1095

Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln
1100 1105 1110

Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro
1115 1120 1125

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

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

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

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

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

Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala
1205 1210

<210> 192
<211> 4975
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 192

ctctcacaca cacacacccc tcccctgcca tccctccccg gactccggct ccggctccga 60

ttgcaatttg caacctccgc tgccgtcgcc gcagcagcca ccaattcgcc agcggttcag 120

gtggctcttg cctcgatgtc ctagcctagg ggcccccggg ccggacttgg ctgggctccc 180

ttcaccctct gcggagtcat gagggcgaac gacgctctgc aggtgctggg cttgcttttc 240

agcctggccc ggggctccga ggtgggcaac tctcaggcag tgtgtcctgg gactctgaat 300

ggcctgagtg tgaccggcga tgctgagaac caataccaga cactgtacaa gctctacgag 360

aggtgtgagg tggtgatggg gaaccttgag attgtgctca cgggacacaa tgccgacctc 420

tccttcctgc agtggattcg agaagtgaca ggctatgtcc tcgtggccat gaatgaattc 480

tctactctac cattgcccaa cctccgcgtg gtgcgaggga cccaggtcta cgatgggaag 540

tttgccatct tcgtcatgtt gaactataac accaactcca gccacgctct gcgccagctc 600

cgcttgactc agctcaccga gattctgtca gggggtgttt atattgagaa gaacgataag 660

ctttgtcaca tggacacaat tgactggagg gacatcgtga gggaccgaga tgctgagata 720

gtggtgaagg acaatggcag aagctgtccc ccctgtcatg aggtttgcaa ggggcgatgc 780

tggggtcctg gatcagaaga ctgccagaca ttgaccaaga ccatctgtgc tcctcagtgt 840

aatggtcact gctttgggcc caaccccaac cagtgctgcc atgatgagtg tgccgggggc 900

tgctcaggcc ctcaggacac agactgcttt gcctgccggc acttcaatga cagtggagcc 960

tgtgtacctc gctgtccaca gcctcttgtc tacaacaagc taactttcca gctggaaccc 1020

aatccccaca ccaagtatca gtatggagga gtttgtgtag ccagctgtcc ccataacttt 1080

gtggtggatc aaacatcctg tgtcagggcc tgtcctcctg acaagatgga agtagataaa 1140

aatgggctca agatgtgtga gccttgtggg ggactatgtc ccaaagcctg tgagggaaca 1200

ggctctggga gccgcttcca gactgtggac tcgagcaaca ttgatggatt tgtgaactgc 1260

accaagatcc tgggcaacct ggactttctg atcaccggcc tcaatggaga cccctggcac 1320

aagatccctg ccctggaccc agagaagctc aatgtcttcc ggacagtacg ggagatcaca 1380

ggttacctga acatccagtc ctggccgccc cacatgcaca acttcagtgt tttttccaat 1440

ttgacaacca ttggaggcag aagcctctac aaccggggct tctcattgtt gatcatgaag 1500

aacttgaatg tcacatctct gggcttccga tccctgaagg aaattagtgc tgggcgtatc 1560

tatataagtg ccaataggca gctctgctac caccactctt tgaactggac caaggtgctt 1620

cgggggccta cggaagagcg actagacatc aagcataatc ggccgcgcag agactgcgtg 1680

gcagagggca aagtgtgtga cccactgtgc tcctctgggg gatgctgggg cccaggccct 1740

ggtcagtgct tgtcctgtcg aaattatagc cgaggaggtg tctgtgtgac ccactgcaac 1800

tttctgaatg gggagcctcg agaatttgcc catgaggccg aatgcttctc ctgccacccg 1860

gaatgccaac ccatgggggg cactgccaca tgcaatggct cgggctctga tacttgtgct 1920

caatgtgccc attttcgaga tgggccccac tgtgtgagca gctgccccca tggagtccta 1980

ggtgccaagg gcccaatcta caagtaccca gatgttcaga atgaatgtcg gccctgccat 2040

gagaactgca cccaggggtg taaaggacca gagcttcaag actgtttagg acaaacactg 2100

gtgctgatcg gcaaaaccca tctgacaatg gctttgacag tgatagcagg attggtagtg 2160

attttcatga tgctgggcgg cacttttctc tactggcgtg ggcgccggat tcagaataaa 2220

agggctatga ggcgatactt ggaacggggt gagagcatag agcctctgga ccccagtgag 2280

aaggctaaca aagtcttggc cagaatcttc aaagagacag agctaaggaa gcttaaagtg 2340

cttggctcgg gtgtctttgg aactgtgcac aaaggagtgt ggatccctga gggtgaatca 2400

atcaagattc cagtctgcat taaagtcatt gaggacaaga gtggacggca gagttttcaa 2460

gctgtgacag atcatatgct ggccattggc agcctggacc atgcccacat tgtaaggctg 2520

ctgggactat gcccagggtc atctctgcag cttgtcactc aatatttgcc tctgggttct 2580

ctgctggatc atgtgagaca acaccggggg gcactggggc cacagctgct gctcaactgg 2640

ggagtacaaa ttgccaaggg aatgtactac cttgaggaac atggtatggt gcatagaaac 2700

ctggctgccc gaaacgtgct actcaagtca cccagtcagg ttcaggtggc agattttggt 2760

gtggctgacc tgctgcctcc tgatgataag cagctgctat acagtgaggc caagactcca 2820

attaagtgga tggcccttga gagtatccac tttgggaaat acacacacca gagtgatgtc 2880

tggagctatg gtgtgacagt ttgggagttg atgaccttcg gggcagagcc ctatgcaggg 2940

ctacgattgg ctgaagtacc agacctgcta gagaaggggg agcggttggc acagccccag 3000

atctgcacaa ttgatgtcta catggtgatg gtcaagtgtt ggatgattga tgagaacatt 3060

cgcccaacct ttaaagaact agccaatgag ttcaccagga tggcccgaga cccaccacgg 3120

tatctggtca taaagagaga gagtgggcct ggaatagccc ctgggccaga gccccatggt 3180

ctgacaaaca agaagctaga ggaagtagag ctggagccag aactagacct agacctagac 3240

ttggaagcag aggaggacaa cctggcaacc accacactgg gctccgccct cagcctacca 3300

gttggaacac ttaatcggcc acgtgggagc cagagccttt taagtccatc atctggatac 3360

atgcccatga accagggtaa tcttgggggg tcttgccagg agtctgcagt ttctgggagc 3420

agtgaacggt gcccccgtcc agtctctcta cacccaatgc cacggggatg cctggcatca 3480

gagtcatcag aggggcatgt aacaggctct gaggctgagc tccaggagaa agtgtcaatg 3540

tgtagaagcc ggagcaggag ccggagccca cggccacgcg gagatagcgc ctaccattcc 3600

cagcgccaca gtctgctgac tcctgttacc ccactctccc cacccgggtt agaggaagag 3660

gatgtcaacg gttatgtcat gccagataca cacctcaaag gtactccctc ctcccgggaa 3720

ggcacccttt cttcagtggg tctcagttct gtcctgggta ctgaagaaga agatgaagat 3780

gaggagtatg aatacatgaa ccggaggaga aggcacagtc cacctcatcc ccctaggcca 3840

agttcccttg aggagctggg ttatgagtac atggatgtgg ggtcagacct cagtgcctct 3900

ctgggcagca cacagagttg cccactccac cctgtaccca tcatgcccac tgcaggcaca 3960

actccagatg aagactatga atatatgaat cggcaacgag atggaggtgg tcctgggggt 4020

gattatgcag ccatgggggc ctgcccagca tctgagcaag ggtatgaaga gatgagagct 4080

tttcaggggc ctggacatca ggcccccat gtccattatg cccgcctaaa aactctacgt 4140

agcttagagg ctacagactc tgcctttgat aaccctgatt actggcatag caggcttttc 4200

cccaaggcta atgcccagag aacgtaactc ctgctccctg tggcactcag ggagcattta 4260

atggcagcta gtgcctttag agggtaccgt cttctcccta ttccctctct ctcccaggtc 4320

ccagcccctt ttccccagtc ccagacaatt ccattcaatc tttggaggct tttaaacatt 4380

ttgacacaaa attcttatgg tatgtagcca gctgtgcact ttcttctctt tcccaacccc 4440

aggaaaggtt ttccttattt tgtgtgcttt cccagtccca ttcctcagct tcttcacagg 4500

cactcctgga gatatgaagg attactctcc atatcccttc ctctcaggct cttgactact 4560

tggaactagg ctcttatgtg tgcctttgtt tcccatcaga ctgtcaagaa gaggaaaggg 4620

aggaaaccta gcagaggaaa gtgtaatttt ggtttatgac tcttaacccc ctagaaagac 4680

agaagcttaa aatctgtgaa gaaagaggtt aggagtagat attgattact atcataattc 4740

agcacttaac tatgagccag gcatcatact aaacttcacc tacattatct cacttagtcc 4800

tttatcatcc ttaaaacaat tctgtgacat acatattatc tcattttaca caaagggaag 4860

tcgggcatgg tggctcatgc ctgtaatctc agcactttgg gaggctgagg cagaaggatt 4920

acctgaggca aggagtttga gaccagctta gccaacatag taagaccccc atctc 4975

<210> 193
<211> 1342
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 193

Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu
1 5 10 15

Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr
20 25 30

Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr
35 40 45

Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu
50 55 60

Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile
65 70 75 80

Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr
85 90 95

Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp
100 105 110

Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser
115 120 125

His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser
130 135 140

Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr
145 150 155 160

Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val
165 170 175

Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly
180 185 190

Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr
195 200 205

Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn
210 215 220

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

Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val
245 250 255

Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu
260 265 270

Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala
275 280 285

Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala
290 295 300

Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys
305 310 315 320

Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser
325 330 335

Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val
340 345 350

Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu
355 360 365

Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu
370 375 380

Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln
385 390 395 400

Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr
405 410 415

Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile
420 425 430

Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu
435 440 445

Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr
450 455 460

His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu
465 470 475 480

Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu
485 490 495

Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro
500 505 510

Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val
515 520 525

Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala
530 535 540

His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Gly
545 550 555 560

Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys
565 570 575

Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly
580 585 590

Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn
595 600 605

Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro
610 615 620

Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr
625 630 635 640

His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe
645 650 655

Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln
660 665 670

Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu
675 680 685

Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe
690 695 700

Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe
705 710 715 720

Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys
725 730 735

Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser
740 745 750

Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His
755 760 765

Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln
770 775 780

Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg
785 790 795 800

Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val
805 810 815

Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His
820 825 830

Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val
835 840 845

Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys
850 855 860

Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu
865 870 875 880

Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser
885 890 895

Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr
900 905 910

Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu
915 920 925

Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met
930 935 940

Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu
945 950 955 960

Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu
965 970 975

Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro
980 985 990

His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu
995 1000 1005

Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala
1010 1015 1020

Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu
1025 1030 1035

Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly
1040 1045 1050

Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Gly Ser Cys Gln Glu
1055 1060 1065

Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser
1070 1075 1080

Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu
1085 1090 1095

Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser
1100 1105 1110

Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly
1115 1120 1125

Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val
1130 1135 1140

Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly
1145 1150 1155

Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg
1160 1165 1170

Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr
1175 1180 1185

Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg
1190 1195 1200

Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu
1205 1210 1215

Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala
1220 1225 1230

Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile
1235 1240 1245

Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met
1250 1255 1260

Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala
1265 1270 1275

Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg
1280 1285 1290

Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala
1295 1300 1305

Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe
1310 1315 1320

Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn
    1325 1330 1335

Ala Gln Arg Thr
    1340

<210> 194
<211> 4541
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 194
ggatcctcta gggtcccagc tcgcctcgat ggagctcctc ccgccgctgc ctcagtcctt 60

cctgttgctg ctgctgttgc ctgccaagcc cgcggcgggc gaggactggc agtgcccgcg 120

cacccccctac gcggcctctc gcgactttga cgtgaagtac gtggtgccca gcttctccgc 180

cggaggcctg gtacaggcca tggtgaccta cgagggcgac agaaatgaga gtgctgtgtt 240

tgtagccata cgcaatcgcc tgcatgtgct tgggcctgac ctgaagtctg tccagagcct 300

ggccacgggc cctgctggag accctggctg ccagacgtgt gcagcctgtg gcccaggacc 360

ccacggccct cccggtgaca cagacacaaa ggtgctggtg ctggatcccg cgctgcctgc 420

gctggtcagt tgtggctcca gcctgcaggg ccgctgcttc ctgcatgacc tagagcccca 480

agggacagcc gtgcatctgg cagcgccagc ctgcctcttc tcagcccacc ataaccggcc 540

cgatgactgc cccgactgtg tggccagccc attgggcacc cgtgtaactg tggttgagca 600

aggccaggcc tcctatttct acgtggcatc ctcactggac gcagccgtgg ctggcagctt 660

cagcccacgc tcagtgtcta tcaggcgtct caaggctgac gcctcgggat tcgcaccggg 720

ctttgtggcg ttgtcagtgc tgcccaagca tcttgtctcc tacagtattg aatacgtgca 780

cagcttccac acgggagcct tcgtatactt cctgactgta cagccggcca gcgtgacaga 840

tgatcctagt gccctgcaca cacgcctggc acggcttagc gccactgagc cagagttggg 900

tgactatcgg gagctggtcc tcgactgcag atttgctcca aaacgcaggc gccgggggc 960

cccagaaggc ggacagccct accctgtgct gcaggtggcc cactccgctc cagtgggtgc 1020

ccaacttgcc actgagctga gcatcgccga gggccaggaa gtactatttg gggtctttgt 1080

gactggcaag gatggtggtc ctggcgtggg ccccaactct gtcgtctgtg ccttccccat 1140

tgacctgctg gacacactaa ttgatgaggg tgtggagcgc tgttgtgaat ccccagtcca 1200

tccaggcctc cggcgaggcc tcgacttctt ccagtcgccc agtttttgcc ccaacccgcc 1260

tggcctggaa gccctcagcc ccaacaccag ctgccgccac ttccctctgc tggtcagtag 1320

cagcttctca cgtgtggacc tattcaatgg gctgttggga ccagtacagg tcactgcatt 1380

gtatgtgaca cgccttgaca acgtcacagt ggcacacatg ggcacaatgg atgggcgtat 1440

cctgcaggtg gagctggtca ggtcactaaa ctacttgctg tatgtgtcca acttctcact 1500

gggtgacagt gggcagcccg tgcagcggga tgtcagtcgt cttggggacc acctactctt 1560

tgcctctggg gaccaggttt tccaggtacc tatccgaggc cctggctgcc gccacttcct 1620

gacctgtggg cgttgcctaa gggcatggca tttcatgggc tgtggctggt gtgggaacat 1680

gtgcggccag cagaaggagt gtcctggctc ctggcaacag gaccactgcc cacctaagct 1740

tactgagttc cacccccaca gtggacctct aaggggcagt acaaggctga ccctgtgtgg 1800

ctccaacttc taccttcacc cttctggtct ggtgcctgag ggaacccatc aggtcactgt 1860

gggccaaagt ccctgccggc cactgcccaa ggacagctca aaactcagac cagtgccccg 1920

gaaagacttt gtagaggagt ttgagtgtga actggagccc ttgggcaccc aggcagtggg 1980

gcctaccaac gtcagcctca ccgtgactaa catgccaccg ggcaagcact tccgggtaga 2040

cggcacctcc gtgctgagag gcttctcttt catggagcca gtgctgatag cagtgcaacc 2100

cctctttggc ccacgggcag gaggcacctg tctcactctt gaaggccaga gtctgtctgt 2160

aggcaccagc cgggctgtgc tggtcaatgg gactgagtgt ctgctagcac gggtcagtga 2220

ggggcagctt ttatgtgcca cacccccctgg ggccacggtg gccagtgtcc cccttagcct 2280

gcaggtgggg ggtgcccagg tacctggttc ctggaccttc cagtacagag aagaccctgt 2340

cgtgctaagc atcagcccca actgtggcta catcaactcc cacatcacca tctgtggcca 2400

gcatctaact tcagcatggc acttagtgct gtcattccat gacgggctta gggcagtgga 2460

aagcaggtgt gagaggcagc ttccagagca gcagctgtgc cgccttcctg aatatgtggt 2520

ccgagacccc cagggatggg tggcagggaa tctgagtgcc cgaggggatg gagctgctgg 2580

ctttacactg cctggctttc gcttcctacc cccaccccat ccacccagtg ccaacctagt 2640

tccactgaag cctgaggagc atgccattaa gtttgagtat attgggctgg gcgctgtggc 2700

tgactgtgtg ggtatcaacg tgaccgtggg tggtgagagc tgccagcacg agttccgggg 2760

ggacatggtt gtctgccccc tgcccccatc cctgcagctt ggccaggatg gtgccccatt 2820

gcaggtctgc gtagatggtg aatgtcatat cctgggtaga gtggtgcggc cagggccaga 2880

tggggtccca cagagcacgc tccttggtat cctgctgcct ttgctgctgc ttgtggctgc 2940

actggcgact gcactggtct tcagctactg gtggcggagg aagcagctag ttcttcctcc 3000

caacctgaat gacctggcat ccctggacca gactgctgga gccacacccc tgcctattct 3060

gtactcgggc tctgactaca gaagtggcct tgcactccct gccattgatg gtctggattc 3120

caccacttgt gtccatggag catccttctc cgatagtgaa gatgaatcct gtgtgccact 3180

gctgcggaaa gagtccatcc agctaaggga cctggactct gcgctcttgg ctgaggtcaa 3240

ggatgtgctg attccccatg agcgggtggt cacccacagt gaccgagtca ttggcaaagg 3300

ccactttgga gttgtctacc acggagaata catagaccag gcccagaatc gaatccaatg 3360

tgccatcaag tcactaagtc gcatcacaga gatgcagcag gtggaggcct tcctgcgaga 3420

ggggctgctc atgcgtggcc tgaaccaccc gaatgtgctg gctctcattg gtatcatgtt 3480

gccacctgag ggcctgcccc atgtgctgct gccctatatg tgccacggtg acctgctcca 3540

gttcatccgc tcacctcagc ggaaccccac cgtgaaggac ctcatcagct ttggcctgca 3600

ggtagcccgc ggcatggagt acctggcaga gcagaagttt gtgcacaggg acctggctgc 3660

gcggaactgc atgctggacg agtcattcac agtcaaggtg gctgactttg gtttggcccg 3720

cgacatcctg gacagggagt actatagtgt tcaacagcat cgccacgctc gcctacctgt 3780

gaagtggatg gcgctggaga gcctgcagac ctatagattt accaccaagt ctgatgtgtg 3840

gtcatttggt gtgctgctgt gggaactgct gacacggggt gccccaccat accgccacat 3900

tgacccttt gaccttaccc acttcctggc ccagggtcgg cgcctgcccc agcctgagta 3960

ttgccctgat tctctgtacc aagtgatgca gcaatgctgg gaggcagacc cagcagtgcg 4020

acccaccttc agagtactag tgggggaggt ggagcagata gtgtctgcac tgcttgggga 4080

ccattatgtg cagctgccag caacctacat gaacttgggc cccagcacct cgcatgagat 4140

gaatgtgcgt ccagaacagc cgcagttctc acccatgcca gggaatgtac gccggccccg 4200

gccactctca gagcctcctc ggcccacttg acttagttct tgggctggac ctgcttagct 4260

gccttgagct aaccccaagg ctgcctctgg gccatgccag gccagagcag tggccctcca 4320

ccttgttcct gccctttaac tttcagaggc aataggtaaa tgggcccatt aggtccctca 4380

ctccacagag tgagccagtg agggcagtcc tgcaacatgt atttatggag tgcctgctgt 4440

ggaccctgtc ttctgggcac agtggactca gcagtgacca caccaacact gacccttgaa 4500

ccaataaagg aacaaatgac tattaaagca caaaaaaaaa a 4541

<210> 195
<211> 661
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 195

Met Glu Leu Leu Pro Pro Leu Pro Gln Ser Phe Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Pro Ala Lys Pro Ala Ala Gly Glu Asp Trp Gln Cys Pro Arg Thr
20 25 30

Pro Tyr Ala Ala Ser Arg Asp Phe Asp Val Lys Tyr Val Val Pro Ser
35 40 45

Phe Ser Ala Gly Gly Leu Val Gln Ala Met Val Thr Tyr Glu Gly Asp
50 55 60

Arg Asn Glu Ser Ala Val Phe Val Ala Ile Arg Asn Arg Leu His Val
65 70 75 80

Leu Gly Pro Asp Leu Lys Ser Val Gln Ser Leu Ala Thr Gly Pro Ala
85 90 95

Gly Asp Pro Gly Cys Gln Thr Cys Ala Ala Cys Gly Pro Gly Pro His
100 105 110

Gly Pro Pro Gly Asp Thr Asp Thr Lys Val Leu Val Leu Asp Pro Ala
115 120 125

Leu Pro Ala Leu Val Ser Cys Gly Ser Ser Leu Gln Gly Arg Cys Phe
130 135 140

Leu His Asp Leu Glu Pro Gln Gly Thr Ala Val His Leu Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ala Cys Leu Phe Ser Ala His His Asn Arg Pro Asp Asp Cys Pro Asp
165 170 175

Cys Val Ala Ser Pro Leu Gly Thr Arg Val Thr Val Val Glu Gln Gly
180 185 190

Gln Ala Ser Tyr Phe Tyr Val Ala Ser Ser Leu Asp Ala Ala Val Ala
195 200 205

Gly Ser Phe Ser Pro Arg Ser Val Ser Ile Arg Arg Leu Lys Ala Asp
210 215 220

Ala Ser Gly Phe Ala Pro Gly Phe Val Ala Leu Ser Val Leu Pro Lys
225 230 235 240

His Leu Val Ser Tyr Ser Ile Glu Tyr Val His Ser Phe His Thr Gly
245 250 255

Ala Phe Val Tyr Phe Leu Thr Val Gln Pro Ala Ser Val Thr Asp Asp
260 265 270

Pro Ser Ala Leu His Thr Arg Leu Ala Arg Leu Ser Ala Thr Glu Pro
275 280 285

Glu Leu Gly Asp Tyr Arg Glu Leu Val Leu Asp Cys Arg Phe Ala Pro
290 295 300

Lys Arg Arg Arg Arg Gly Ala Pro Glu Gly Gly Gln Pro Tyr Pro Val
305 310 315 320

Leu Gln Val Ala His Ser Ala Pro Val Gly Ala Gln Leu Ala Thr Glu
325 330 335

Leu Ser Ile Ala Glu Gly Gln Glu Val Leu Phe Gly Val Phe Val Thr
340 345 350

Gly Lys Asp Gly Gly Pro Gly Val Gly Pro Asn Ser Val Val Cys Ala
355 360 365

Phe Pro Ile Asp Leu Leu Asp Thr Leu Ile Asp Glu Gly Val Glu Arg
370 375 380

Cys Cys Glu Ser Pro Val His Pro Gly Leu Arg Arg Gly Leu Asp Phe
385 390 395 400

Phe Gln Ser Pro Ser Phe Cys Pro Asn Pro Pro Gly Leu Glu Ala Leu
405 410 415

Ser Pro Asn Thr Ser Cys Arg His Phe Pro Leu Leu Val Ser Ser Ser
420 425 430

Phe Ser Arg Val Asp Leu Phe Asn Gly Leu Leu Gly Pro Val Gln Val
435 440 445

Thr Ala Leu Tyr Val Thr Arg Leu Asp Asn Val Thr Val Ala His Met
450 455 460

Gly Thr Met Asp Gly Arg Ile Leu Gln Val Glu Leu Val Arg Ser Leu
465 470 475 480

Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe Ser Leu Gly Asp Ser Gly Gln
485 490 495

Pro Val Gln Arg Asp Val Ser Arg Leu Gly Asp His Leu Leu Phe Ala
500 505 510

Ser Gly Asp Gln Val Phe Gln Val Pro Ile Arg Gly Pro Gly Cys Arg
515 520 525

His Phe Leu Thr Cys Gly Arg Cys Leu Arg Ala Trp His Phe Met Gly
530 535 540

Cys Gly Trp Cys Gly Asn Met Cys Gly Gln Gln Lys Glu Cys Pro Gly
545 550 555 560

Ser Trp Gln Gln Asp His Cys Pro Pro Lys Leu Thr Glu Phe His Pro
565 570 575

His Ser Gly Pro Leu Arg Gly Ser Thr Arg Leu Thr Leu Cys Gly Ser
580 585 590

Asn Phe Tyr Leu His Pro Ser Gly Leu Val Pro Glu Gly Thr His Gln
595 600 605

Val Thr Val Gly Gln Ser Pro Cys Arg Pro Leu Pro Lys Asp Ser Ser
610 615 620

Lys Leu Arg Pro Val Pro Arg Lys Asp Phe Val Glu Glu Phe Glu Cys
625 630 635 640

Glu Leu Glu Pro Leu Gly Thr Gln Ala Val Gly Pro Thr Asn Val Ser
645 650 655

Leu Thr Val Thr Asn
660

<210> 196
<211> 3935
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 196
aggggcagaa gttgcgcgca ggccggcggg cgggagcgga caccgaggcc ggcgtgcagg 60

cgtgcgggtg tgcgggagcc gggctcgggg ggatcggacc gagagcgaga agcgcggcat 120

ggagctccag gcagcccgcg cctgcttcgc cctgctgtgg ggctgtgcgc tggccgcggc 180

cgcggcggcg cagggcaagg aagtggtact gctggacttt gctgcagctg gaggggagct 240

cggctggctc acacacccgt atggcaaagg gtgggacctg atgcagaaca tcatgaatga 300

catgccgatc tacatgtact ccgtgtgcaa cgtgatgtct ggcgaccagg acaactggct 360

ccgcaccaac tgggtgtacc gaggagaggc tgagcgtatc ttcattgagc tcaagtttac 420

tgtacgtgac tgcaacagct tccctggtgg cgccagctcc tgcaaggaga ctttcaacct 480

ctactatgcc gagtcggacc tggactacgg caccaacttc cagaagcgcc tgttcaccaa 540

gattgacacc attgcgcccg atgagatcac cgtcagcagc gacttcgagg cacgccacgt 600

gaagctgaac gtggaggagc gctccgtggg gccgctcacc cgcaaaggct tctacctggc 660

cttccaggat atcggtgcct gtgtggcgct gctctccgtc cgtgtctact acaagaagtg 720

ccccgagctg ctgcagggcc tggcccactt ccctgagacc atcgccggct ctgatgcacc 780

ttccctggcc actgtggccg gcacctgtgt ggaccatgcc gtggtgccac cgggggggtga 840

agagccccgt atgcactgtg cagtggatgg cgagtggctg gtgcccattg ggcagtgcct 900

gtgccaggca ggctacgaga aggtggagga tgcctgccag gcctgctcgc ctggattttt 960

taagtttgag gcatctgaga gcccctgctt ggagtgccct gagcacacgc tgccatcccc 1020

tgagggtgcc acctcctgcg agtgtgagga aggcttcttc cgggcacctc aggacccagc 1080

gtcgatgcct tgcacacgac ccccctccgc cccacactac ctcacagccg tgggcatggg 1140

tgccaaggtg gagctgcgct ggacgccccc tcaggacagc gggggccgcg aggacattgt 1200

ctacagcgtc acctgcgaac agtgctggcc cgagtctggg gaatgcgggc cgtgtgaggc 1260

cagtgtgcgc tactcggagc ctcctcacgg actgacccgc accagtgtga cagtgagcga 1320

cctggagccc cacatgaact acaccttcac cgtggaggcc cgcaatggcg tctcaggcct 1380

ggtaaccagc cgcagcttcc gtactgccag tgtcagcatc aaccagacag agcccccccaa 1440

ggtgaggctg gagggccgca gcaccacctc gcttagcgtc tcctggagca tcccccccgcc 1500

gcagcagagc cgagtgtgga agtacgaggt cacttaccgc aagaagggag actccaacag 1560

ctacaatgtg cgccgcaccg agggtttctc cgtgaccctg gacgacctgg ccccagacac 1620

cacctacctg gtccaggtgc aggcactgac gcaggagggc caggggggccg gcagcaaggt 1680

gcacgaattc cagacgctgt ccccggaggg atctggcaac ttggcggtga ttggcggcgt 1740

ggctgtcggt gtggtcctgc ttctggtgct ggcaggagtt ggcttcttta tccaccgcag 1800

gaggaagaac cagcgtgccc gccagtcccc ggaggacgtt tacttctcca agtcagaaca 1860

actgaagccc ctgaagacat acgtggaccc ccacacatat gaggacccca accaggctgt 1920

gttgaagttc actaccgaga tccatccatc ctgtgtcact cggcagaagg tgatcggagc 1980

aggagagttt ggggaggtgt acaagggcat gctgaagaca tcctcgggga agaaggaggt 2040

gccggtggcc atcaagacgc tgaaagccgg ctacacagag aagcagcgag tggacttcct 2100

cggcgaggcc ggcatcatgg gccagttcag ccaccacaac atcatccgcc tagagggcgt 2160

catctccaaa tacaagccca tgatgatcat cactgagtac atggagaatg gggccctgga 2220

caagttcctt cgggagaagg atggcgagtt cagcgtgctg cagctggtgg gcatgctgcg 2280

gggcatcgca gctggcatga agtacctggc caacatgaac tatgtgcacc gtgacctggc 2340

tgcccgcaac atcctcgtca acagcaacct ggtctgcaag gtgtctgact ttggcctgtc 2400

ccgcgtgctg gaggacgacc ccgaggccac ctacaccacc agtggcggca agatccccat 2460

ccgctggacc gccccggagg ccatttccta ccggaagttc acctctgcca gcgacgtgtg 2520

gagctttggc attgtcatgt gggaggtgat gacctatggc gagcggccct actgggagtt 2580

gtccaaccac gaggtgatga aagccatcaa tgatggcttc cggctcccca cacccatgga 2640

ctgcccctcc gccatctacc agctcatgat gcagtgctgg cagcaggagc gtgcccgccg 2700

ccccaagttc gctgacatcg tcagcatcct ggacaagctc attcgtgccc ctgactccct 2760

caagaccctg gctgactttg acccccgcgt gtctatccgg ctccccagca cgagcggctc 2820

ggagggggtg cccttccgca cggtgtccga gtggctggag tccatcaaga tgcagcagta 2880

tacggagcac ttcatggcgg ccggctacac tgccatcgag aaggtggtgc agatgaccaa 2940

cgacgacatc aagaggattg gggtgcggct gcccggccac cagaagcgca tcgcctacag 3000

cctgctggga ctcaaggacc aggtgaacac tgtggggatc cccatctgag cctcgacagg 3060

gcctggagcc ccatcggcca agaatacttg aagaaacaga gtggcctccc tgctgtgcca 3120

tgctgggcca ctggggactt tatttatttc tagttctttc ctccccctgc aacttccgct 3180

gaggggtctc ggatgacacc ctggcctgaa ctgaggagat gaccagggat gctgggctgg 3240

gccctctttc cctgcgagac gcacacagct gagcacttag caggcaccgc cacgtcccag 3300

catccctgga gcaggagccc cgccacagcc ttcggacaga catataggat attcccaagc 3360

cgaccttccc tccgccttct cccacatgag gccatctcag gagatggagg gcttggccca 3420

gcgccaagta aacagggtac ctcaagcccc atttcctcac actaagaggg cagactgtga 3480

acttgactgg gtgagaccca aagcggtccc tgtccctcta gtgccttctt tagaccctcg 3540

ggccccatcc tcatccctga ctggccaaac ccttgctttc ctgggccttt gcaagatgct 3600

tggttgtgtt gaggttttta aatatatatt ttgtactttg tggagaaaat gtgtgtgtgt 3660

ggcagggggc cccgccaggg ctggggacag agggtgtcaa acattcgtga gctggggact 3720

cagggaccgg tgctgcagga gtgtcctgcc catgccccag tcggccccat ctctcatcct 3780

tttggataag tttctattct gtcagtgtta aagattttgt tttgttggac atttttttcg 3840

aatcttaatt tattattttt tttatattta ttgttagaaa atgacttatt tctgctctgg 3900

aataaagttg cagatgattc aaaaaaaaaa aaaaa 3935

<210> 197
<211> 976
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 197

Met Glu Leu Gln Ala Ala Arg Ala Cys Phe Ala Leu Leu Trp Gly Cys
1 5 10 15

Ala Leu Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gln Gly Lys Glu Val Val Leu Leu
20 25 30

Asp Phe Ala Ala Ala Gly Gly Glu Leu Gly Trp Leu Thr His Pro Tyr
35 40 45

Gly Lys Gly Trp Asp Leu Met Gln Asn Ile Met Asn Asp Met Pro Ile
50 55 60

Tyr Met Tyr Ser Val Cys Asn Val Met Ser Gly Asp Gln Asp Asn Trp
65 70 75 80

Leu Arg Thr Asn Trp Val Tyr Arg Gly Glu Ala Glu Arg Ile Phe Ile
85 90 95

Glu Leu Lys Phe Thr Val Arg Asp Cys Asn Ser Phe Pro Gly Gly Ala
100 105 110

Ser Ser Cys Lys Glu Thr Phe Asn Leu Tyr Tyr Ala Glu Ser Asp Leu
115 120 125

Asp Tyr Gly Thr Asn Phe Gln Lys Arg Leu Phe Thr Lys Ile Asp Thr
130 135 140

Ile Ala Pro Asp Glu Ile Thr Val Ser Ser Asp Phe Glu Ala Arg His
145 150 155 160

Val Lys Leu Asn Val Glu Glu Arg Ser Val Gly Pro Leu Thr Arg Lys
165 170 175

Gly Phe Tyr Leu Ala Phe Gln Asp Ile Gly Ala Cys Val Ala Leu Leu
180 185 190

Ser Val Arg Val Tyr Tyr Lys Lys Cys Pro Glu Leu Leu Gln Gly Leu
195 200 205

Ala His Phe Pro Glu Thr Ile Ala Gly Ser Asp Ala Pro Ser Leu Ala
210 215 220

Thr Val Ala Gly Thr Cys Val Asp His Ala Val Val Pro Pro Gly Gly
225 230 235 240

Glu Glu Pro Arg Met His Cys Ala Val Asp Gly Glu Trp Leu Val Pro
245 250 255

Ile Gly Gln Cys Leu Cys Gln Ala Gly Tyr Glu Lys Val Glu Asp Ala
260 265 270

Cys Gln Ala Cys Ser Pro Gly Phe Phe Lys Phe Glu Ala Ser Glu Ser
275 280 285

Pro Cys Leu Glu Cys Pro Glu His Thr Leu Pro Ser Pro Glu Gly Ala
290 295 300

Thr Ser Cys Glu Cys Glu Glu Gly Phe Phe Arg Ala Pro Gln Asp Pro
305 310 315 320

Ala Ser Met Pro Cys Thr Arg Pro Pro Ser Ala Pro His Tyr Leu Thr
325 330 335

Ala Val Gly Met Gly Ala Lys Val Glu Leu Arg Trp Thr Pro Pro Gln
340 345 350

Asp Ser Gly Gly Arg Glu Asp Ile Val Tyr Ser Val Thr Cys Glu Gln
355 360 365

Cys Trp Pro Glu Ser Gly Glu Cys Gly Pro Cys Glu Ala Ser Val Arg
370 375 380

Tyr Ser Glu Pro Pro His Gly Leu Thr Arg Thr Ser Val Thr Val Ser
385 390 395 400

Asp Leu Glu Pro His Met Asn Tyr Thr Phe Thr Val Glu Ala Arg Asn
405 410 415

Gly Val Ser Gly Leu Val Thr Ser Arg Ser Phe Arg Thr Ala Ser Val
420 425 430

Ser Ile Asn Gln Thr Glu Pro Pro Lys Val Arg Leu Glu Gly Arg Ser
435 440 445

Thr Thr Ser Leu Ser Val Ser Trp Ser Ile Pro Pro Pro Gln Gln Ser
450 455 460

Arg Val Trp Lys Tyr Glu Val Thr Tyr Arg Lys Lys Gly Asp Ser Asn
465 470 475 480

Ser Tyr Asn Val Arg Arg Thr Glu Gly Phe Ser Val Thr Leu Asp Asp
485 490 495

Leu Ala Pro Asp Thr Thr Tyr Leu Val Gln Val Gln Ala Leu Thr Gln
500 505 510

Glu Gly Gln Gly Ala Gly Ser Lys Val His Glu Phe Gln Thr Leu Ser
515 520 525

Pro Glu Gly Ser Gly Asn Leu Ala Val Ile Gly Gly Val Ala Val Gly
530 535 540

Val Val Leu Leu Leu Val Leu Ala Gly Val Gly Phe Phe Ile His Arg
545 550 555 560

Arg Arg Lys Asn Gln Arg Ala Arg Gln Ser Pro Glu Asp Val Tyr Phe
565 570 575

Ser Lys Ser Glu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Thr Tyr Val Asp Pro His
580 585 590

Thr Tyr Glu Asp Pro Asn Gln Ala Val Leu Lys Phe Thr Thr Glu Ile
595 600 605

His Pro Ser Cys Val Thr Arg Gln Lys Val Ile Gly Ala Gly Glu Phe
610 615 620

Gly Glu Val Tyr Lys Gly Met Leu Lys Thr Ser Ser Gly Lys Lys Glu
625 630 635 640

Val Pro Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys Ala Gly Tyr Thr Glu Lys Gln
645 650 655

Arg Val Asp Phe Leu Gly Glu Ala Gly Ile Met Gly Gln Phe Ser His
660 665 670

His Asn Ile Ile Arg Leu Glu Gly Val Ile Ser Lys Tyr Lys Pro Met
675 680 685

Met Ile Ile Thr Glu Tyr Met Glu Asn Gly Ala Leu Asp Lys Phe Leu
690 695 700

Arg Glu Lys Asp Gly Glu Phe Ser Val Leu Gln Leu Val Gly Met Leu
705 710 715 720

Arg Gly Ile Ala Ala Gly Met Lys Tyr Leu Ala Asn Met Asn Tyr Val
725 730 735

His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val
740 745 750

Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu Ser Arg Val Leu Glu Asp Asp Pro
755 760 765

Glu Ala Thr Tyr Thr Thr Ser Gly Gly Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr
770 775 780

Ala Pro Glu Ala Ile Ser Tyr Arg Lys Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val
785 790 795 800

Trp Ser Phe Gly Ile Val Met Trp Glu Val Met Thr Tyr Gly Glu Arg
805 810 815

Pro Tyr Trp Glu Leu Ser Asn His Glu Val Met Lys Ala Ile Asn Asp
820 825 830

Gly Phe Arg Leu Pro Thr Pro Met Asp Cys Pro Ser Ala Ile Tyr Gln
835 840 845

Leu Met Met Gln Cys Trp Gln Gln Glu Arg Ala Arg Arg Pro Lys Phe
850 855 860

Ala Asp Ile Val Ser Ile Leu Asp Lys Leu Ile Arg Ala Pro Asp Ser
865 870 875 880

Leu Lys Thr Leu Ala Asp Phe Asp Pro Arg Val Ser Ile Arg Leu Pro
885 890 895

Ser Thr Ser Gly Ser Glu Gly Val Pro Phe Arg Thr Val Ser Glu Trp
900 905 910

Leu Glu Ser Ile Lys Met Gln Gln Tyr Thr Glu His Phe Met Ala Ala
915 920 925

Gly Tyr Thr Ala Ile Glu Lys Val Val Gln Met Thr Asn Asp Asp Ile
930 935 940

Lys Arg Ile Gly Val Arg Leu Pro Gly His Gln Lys Arg Ile Ala Tyr
945 950 955 960

Ser Leu Leu Gly Leu Lys Asp Gln Val Asn Thr Val Gly Ile Pro Ile
965 970 975

<210> 198
<211> 1146
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 198
cctcaatgac actcatggag gaaatgctga gagaagcatt cagatgcatg acacaaggta 60

agactgccaa aaatcttgtt cttgctctcc tcattttgtt atttgtttta tttttaggag 120

ttttgagagc aaaatgacaa cacccagaaa ttcagtaaat gggactttcc cggcagagcc 180

aatgaaaggc cctattgcta tgcaatctgg tccaaaacca ctcttcagga ggatgtcttc 240

actggtgggc cccacgcaaa gcttcttcat gagggaatct aagactttgg gggctgtcca 300

gattatgaat gggctcttcc acattgccct ggggggtctt ctgatgatcc cagcagggat 360

ctatgcaccc atctgtgtga ctgtgtggta ccctctctgg ggaggcatta tgtatattat 420

ttccggatca ctcttggcag caacggagaa aaactctagg aagtgtttgg tcaaaggaaa 480

aatgataatg aattcattga gcctctttgc tgccatttct ggaatgattc tttcaatcat 540

ggacatactt aatattaaaa tttcccattt tttaaaaatg gagagtctga attttattag 600

agctcacaca ccatatatta acatatacaa ctgtgaacca gctaatccct ctgagaaaaa 660

ctccccatct acccaatact gttacagcat acaatctctg ttcttgggca ttttgtcagt 720

gatgctgatc tttgccttct tccaggaact tgtaatagct ggcatcgttg agaatgaatg 780

gaaaagaacg tgctccagac ccaaatctaa catagttctc ctgtcagcag aagaaaaaaa 840

agaacagact attgaaataa aagaagaagt ggttgggcta actgaaacat cttcccaacc 900

aaagaatgaa gaagacattg aaattattcc aatccaagaa gaggaagaag aagaaacaga 960

gacgaacttt ccagaacctc cccaagatca ggaatcctca ccaatagaaa atgacagctc 1020

tccttaagtg atttcttctg ttttctgttt cctttttaa acattagtgt tcatagcttc 1080

caagagacat gctgactttc atttcttgag gtactctgca catacgcacc acatctctat 1140

ctggcc 1146

<210> 199
<211> 297
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 199

Met Thr Thr Pro Arg Asn Ser Val Asn Gly Thr Phe Pro Ala Glu Pro
1 5 10 15

Met Lys Gly Pro Ile Ala Met Gln Ser Gly Pro Lys Pro Leu Phe Arg
20 25 30

Arg Met Ser Ser Leu Val Gly Pro Thr Gln Ser Phe Phe Met Arg Glu
35 40 45

Ser Lys Thr Leu Gly Ala Val Gln Ile Met Asn Gly Leu Phe His Ile
50 55 60

Ala Leu Gly Gly Leu Leu Met Ile Pro Ala Gly Ile Tyr Ala Pro Ile
65 70 75 80

Cys Val Thr Val Trp Tyr Pro Leu Trp Gly Gly Ile Met Tyr Ile Ile
85 90 95

Ser Gly Ser Leu Leu Ala Ala Thr Glu Lys Asn Ser Arg Lys Cys Leu
100 105 110

Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn Ser Leu Ser Leu Phe Ala Ala Ile
115 120 125

Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser
130 135 140

His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro
145 150 155 160

Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn
165 170 175

Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Leu Phe Leu Gly
180 185 190

Ile Leu Ser Val Met Leu Ile Phe Ala Phe Phe Gln Glu Leu Val Ile
195 200 205

Ala Gly Ile Val Glu Asn Glu Trp Lys Arg Thr Cys Ser Arg Pro Lys
210 215 220

Ser Asn Ile Val Leu Leu Ser Ala Glu Glu Lys Lys Glu Gln Thr Ile
225 230 235 240

Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly Leu Thr Glu Thr Ser Ser Gln Pro
245 250 255

Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu Ile Ile Pro Ile Gln Glu Glu Glu Glu
260 265 270

Glu Glu Thr Glu Thr Asn Phe Pro Glu Pro Pro Gln Asp Gln Glu Ser
275 280 285

Ser Pro Ile Glu Asn Asp Ser Ser Pro
290 295

<210> 200
<211> 8605
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 200
aattcgccaa ctgaaaaagt gggaaaggat gtctggaggc gaggcgtccc attacagagg 60

aaggagctcg ctatataagc cagccaaagt tggctgcacc ggccacagcc tgcctactgt 120

cacccgcctc tcccgcgcgc agatacacgc ccccgcctcc gtgggcacaa aggcagcgct 180

gctggggaac tcgggggaac gcgcacgtgg gaaccgccgc agctccacac tccaggtact 240

tcttccaagg acctaggtct ctcgcccatc ggaaagaaaa taattctttc aagaagatca 300

gggacaactg atttgaagtc tactctgtgc ttctaaatcc ccaattctgc tgaaagtgag 360

ataccctaga gccctagagc cccagcagca cccagccaaa cccacctcca ccatgggggc 420

catgactcag ctgttggcag gtgtctttct tgctttcctt gccctcgcta ccgaaggtgg 480

ggtcctcaag aaagtcatcc ggcacaagcg acagagtggg gtgaacgcca ccctgccaga 540

agagaaccag ccagtggtgt ttaaccacgt ttacaacatc aagctgccag tgggatccca 600

gtgttcggtg gatctggagt cagccagtgg ggagaaagac ctggcaccgc cttcagagcc 660

cagcgaaagc tttcaggagc acacagtgga tggggaaaac cagattgtct tcacacatcg 720

catcaacatc ccccgccggg cctgtggctg tgccgcagcc cctgatgtta aggagctgct 780

gagcagactg gaggagctgg agaacctggt gtcttccctg agggagcaat gtactgcagg 840

agcaggctgc tgtctccagc ctgccacagg ccgcttggac accaggccct tctgtagcgg 900

tcggggcaac ttcagcactg aaggatgtgg ctgtgtctgc gaacctggct ggaaaggccc 960

caactgctct gagcccgaat gtccaggcaa ctgtcacctt cgaggccggt gcattgatgg 1020

gcagtgcatc tgtgacgacg gcttcacggg cgaggactgc agccagctgg cttgccccag 1080

cgactgcaat gaccagggca agtgcgtaaa tggagtctgc atctgtttcg aaggctacgc 1140

cggggctgac tgcagccgtg aaatctgccc agtgccctgc agtgaggagc acggcacatg 1200

tgtagatggc ttgtgtgtgt gccacgatgg ctttgcaggc gatgactgca acaagcctct 1260

gtgtctcaac aattgctaca accgtggacg atgcgtggag aatgagtgcg tgtgtgatga 1320

gggtttcacg ggcgaagact gcagtgagct catctgcccc aatgactgct tcgaccgggg 1380

ccgctgcatc aatggcacct gctactgcga agaaggcttc acaggtgaag actgcgggaa 1440

acccacctgc ccacatgcct gccacaccca gggccggtgt gaggaggggc agtgtgtatg 1500

tgatgagggc tttgccggtg tggactgcag cgagaagagg tgtcctgctg actgtcacaa 1560

tcgtggccgc tgtgtagacg ggcggtgtga gtgtgatgat ggtttcactg gagctgactg 1620

tggggagctc aagtgtccca atggctgcag tggccatggc cgctgtgtca atgggcagtg 1680

tgtgtgtgat gagggctata ctggggagga ctgcagccag ctacggtgcc ccaatgactg 1740

tcacagtcgg ggccgctgtg tcgagggcaa atgtgtatgt gagcaaggct tcaagggcta 1800

tgactgcagt gacatgagct gccctaatga ctgtcaccag cacggccgct gtgtgaatgg 1860

catgtgtgtt tgtgatgacg gctacacagg ggaagactgc cgggatcgcc aatgccccag 1920

ggactgcagc aacaggggcc tctgtgtgga cggacagtgc gtctgtgagg acggcttcac 1980

cggccctgac tgtgcagaac tctcctgtcc aaatgactgc catggccagg gtcgctgtgt 2040

gaatgggcag tgcgtgtgcc atgaaggatt tatgggcaaa gactgcaagg agcaaagatg 2100

tcccagtgac tgtcatggcc agggccgctg cgtggacggc cagtgcatct gccacgaggg 2160

cttcacaggc ctggactgtg gccagcactc ctgccccagt gactgcaaca acttaggaca 2220

atgcgtctcg ggccgctgca tctgcaacga gggctacagc ggagaagact gctcagaggt 2280

gtctcctccc aaagacctcg ttgtgacaga agtgacggaa gagacggtca acctggcctg 2340

ggacaatgag atgcgggtca cagagtacct tgtcgtgtac acgcccaccc acgagggtgg 2400

tctggaaatg cagttccgtg tgcctgggga ccagacgtcc accatcatcc aggagctgga 2460

gcctggtgtg gagtacttta tccgtgtatt tgccatcctg gagaacaaga agagcattcc 2520

tgtcagcgcc agggtggcca cgtacttacc tgcacctgaa ggcctgaaat tcaagtccat 2580

caaggagaca tctgtggaag tggagtggga tcctctagac attgcttttg aaacctggga 2640

gatcatcttc cggaatatga ataaagaaga tgagggagag atcaccaaaa gcctgaggag 2700

gccagagacc tcttaccggc aaactggtct agctcctggg caagagtatg agatatctct 2760

gcacatagtg aaaaacaata cccggggccc tggcctgaag agggtgacca ccacacgctt 2820

ggatgccccc agccagatcg aggtgaaaga tgtcacagac accactgcct tgatcacctg 2880

gttcaagccc ctggctgaga tcgatggcat tgagctgacc tacggcatca aagacgtgcc 2940

aggagaccgt accaccatcg atctcacaga ggacgagaac cagtactcca tcgggaacct 3000

gaagcctgac actgagtacg aggtgtccct catctcccgc agaggtgaca tgtcaagcaa 3060

cccagccaaa gagaccttca caacaggcct cgatgctccc aggaatcttc gacgtgtttc 3120

ccagacagat aacagcatca ccctggaatg gaggaatggc aaggcagcta ttgacagtta 3180

cagaattaag tatgccccca tctctggagg ggaccacgct gaggttgatg ttccaaagag 3240

ccaacaagcc acaaccaaaa ccacactcac aggtctgagg ccgggaactg aatatgggat 3300

tggagtttct gctgtgaagg aagacaagga gagcaatcca gcgaccatca acgcagccac 3360

agagttggac acgcccaagg accttcaggt ttctgaaact gcagagacca gcctgaccct 3420

gctctggaag acaccgttgg ccaaatttga ccgctaccgc ctcaattaca gtctccccac 3480

aggccagtgg gtgggagtgc agcttccaag aaacaccact tcctatgtcc tgagaggcct 3540

ggaaccagga caggagtaca atgtcctcct gacagccgag aaaggcagac acaagagcaa 3600

gcccgcacgt gtgaaggcat ccactgaaca agcccctgag ctggaaaacc tcaccgtgac 3660

tgaggttggc tgggatggcc tcagactcaa ctggaccgca gctgaccagg cctatgagca 3720

ctttatcatt caggtgcagg aggccaacaa ggtggaggca gctcggaacc tcaccgtgcc 3780

tggcagcctt cgggctgtgg acataccggg cctcaaggct gctacgcctt atacagtctc 3840

catctatggg gtgatccagg gctatagaac accagtgctc tctgctgagg cctccacagg 3900

ggaaactccc aatttgggag aggtcgtggt ggccgaggtg ggctgggatg ccctcaaact 3960

caactggact gctccagaag gggcctatga gtactttttc attcaggtgc aggaggctga 4020

cacagtagag gcagcccaga acctcaccgt cccaggagga ctgaggtcca cagacctgcc 4080

tgggctcaaa gcagccactc attataccat caccatccgc ggggtcactc aggacttcag 4140

cacaacccct ctctctgttg aagtcttgac agaggaggtt ccagatatgg gaaacctcac 4200

agtgaccgag gttagctggg atgctctcag actgaactgg accacgccag atggaaccta 4260

tgaccagttt actattcagg tccaggaggc tgaccaggtg gaagaggctc acaatctcac 4320

ggttcctggc agcctgcgtt ccatggaaat cccaggcctc agggctggca ctccttacac 4380

agtcaccctg cacggcgagg tcaggggcca cagcactcga ccccttgctg tagaggtcgt 4440

cacagaggat ctcccacagc tgggagattt agccgtgtct gaggttggct gggatggcct 4500

cagactcaac tggaccgcag ctgacaatgc ctatgagcac tttgtcattc aggtgcagga 4560

ggtcaacaaa gtggaggcag cccagaacct cacgttgcct ggcagcctca gggctgtgga 4620

catcccgggc ctcgaggctg ccacgcctta tagagtctcc atctatgggg tgatccgggg 4680

ctatagaaca ccagtactct ctgctgaggc ctccacagcc aaagaacctg aaattggaaa 4740

cttaaatgtt tctgacataa ctcccgagag cttcaatctc tcctggatgg ctaccgatgg 4800

gatcttcgag acctttacca ttgaaattat tgattccaat aggttgctgg agactgtgga 4860

atataatatc tctggtgctg aacgaactgc ccatatctca gggctacccc ctagtactga 4920

ttttattgtc tacctctctg gacttgctcc cagcatccgg accaaaacca tcagtgccac 4980

agccacgaca gaggccctgc cccttctgga aaacctaacc atttccgaca ttaatcccta 5040

cgggttcaca gtttcctgga tggcatcgga gaatgccttt gacagctttc tagtaacggt 5100

ggtggattct gggaagctgc tggaccccca ggaattcaca ctttcaggaa cccagaggaa 5160

gctggagctt agaggcctca taactggcat tggctatgag gttatggtct ctggcttcac 5220

ccaagggcat caaaccaagc ccttgagggc tgagattgtt acagaagccg aaccggaagt 5280

tgacaacctt ctggtttcag atgccacccc agacggtttc cgtctgtcct ggacagctga 5340

tgaaggggtc ttcgacaatt ttgttctcaa aatcagagat accaaaaagc agtctgagcc 5400

actggaaata accctacttg cccccgaacg taccagggac ataacaggtc tcagagaggc 5460

tactgaatac gaaattgaac tctatggaat aagcaaagga aggcgatccc agacagtcag 5520

tgctatagca acaacagcca tgggctcccc aaaggaagtc attttctcag acatcactga 5580

aaattcggct actgtcagct ggagggcacc cacagcccaa gtggagagct tccggattac 5640

ctatgtgccc attacaggag gtacaccctc catggtaact gtggacggaa ccaagactca 5700

gaccaggctg gtgaaactca tacctggcgt ggagtacctt gtcagcatca tcgccatgaa 5760

gggctttgag gaaagtgaac ctgtctcagg gtcattcacc acagctctgg atggcccatc 5820

tggcctggtg acagccaaca tcactgactc agaagccttg gccaggtggc agccagccat 5880

tgccactgtg gacagttatg tcatctccta cacaggcgag aaagtgccag aaattacacg 5940

cacggtgtcc gggaacacag tggagtatgc tctgaccgac ctcgagcctg ccacggaata 6000

cacactgaga atctttgcag agaaagggcc ccagaagagc tcaaccatca ctgccaagtt 6060

cacaacagac ctcgattctc caagagactt gactgctact gaggttcagt cggaaactgc 6120

cctccttacc tggcgacccc cccgggcatc agtcaccggt tacctgctgg tctatgaatc 6180

agtggatggc acagtcaagg aagtcattgt gggtccagat accacctcct acagcctggc 6240

agacctgagc ccatccaccc actacacagc caagatccag gcactcaatg ggcccctgag 6300

gagcaatatg atccagacca tcttcaccac aattggactc ctgtacccct tccccaagga 6360

ctgctcccaa gcaatgctga atggagacac gacctctggc ctctacacca tttatctgaa 6420

tggtgataag gctgaggcgc tggaagtctt ctgtgacatg acctctgatg ggggtggatg 6480

gattgtgttc ctgagacgca aaaacggacg cgagaacttc taccaaaact ggaaggcata 6540

tgctgctgga tttggggacc gcagagaaga attctggctt gggctggaca acctgaacaa 6600

aatcacagcc caggggcagt acgagctccg ggtggacctg cgggaccatg gggagacagc 6660

ctttgctgtc tatgacaagt tcagcgtggg agatgccaag actcgctaca agctgaaggt 6720

ggaggggtac agtgggacag caggtgactc catggcctac cacaatggca gatccttctc 6780

cacctttgac aaggacacag attcagccat caccaactgt gctctgtcct acaaaggggc 6840

tttctggtac aggaactgtc accgtgtcaa cctgatgggg agatatgggg acaataacca 6900

cagtcagggc gttaactggt tccactggaa gggccacgaa cactcaatcc agtttgctga 6960

gatgaagctg agaccaagca acttcagaaa tcttgaaggc aggcgcaaac gggcataaat 7020

tccagggacc actgggtgag agaggaataa ggcccagagc gaggaaagga ttttaccaaa 7080

gcatcaatac aaccagccca accatcggtc cacacctggg catttggtga gagtcaaagc 7140

tgaccatgga tccctggggc caacggcaac agcatgggcc tcacctcctc tgtgatttct 7200

ttctttgcac caaagacatc agtctccaac atgtttctgt tttgttgttt gattcagcaa 7260

aaatctccca gtgacaacat cgcaatagtt ttttacttct cttaggtggc tctgggaatg 7320

ggagaggggt aggatgtaca ggggtagttt gttttagaac cagccgtatt ttacatgaag 7380

ctgtataatt aattgtcatt atttttgtta gcaaagatta aatgtgtcat tggaagccat 7440

cccttttttt acatttcata caacagaaac cagaaaagca atactgtttc cattttaagg 7500

atatgattaa tattattaat ataataatga tgatgatgat gatgaaaact aaggattttt 7560

caagagatct ttctttccaa aacatttctg gacagtacct gattgtattt tttttttaaa 7620

taaaagcaca agtacttttg agtttgttat tttgctttga attgttgagt ctgaatttca 7680

ccaaagccaa tcatttgaac aaagcgggga atgttgggat aggaaaggta agtagggata 7740

gtggtcaagt gggaggggtg gaaaggagac taaagactgg gagagaggga agcacttttt 7800

ttaaataaag ttgaacacac ttgggaaaag cttacaggcc aggcctgtaa tcccaacact 7860

ttgggaggcc aaggtgggag gatagcttaa ccccaggagt ttgagaccag cctgagcaac 7920

atagtgagaa cttgtctcta cagaaaaaaa aaaaaaaaaa aatttaatta ggcaagcgtg 7980

gtagtgcgca cctgtcgtcc cagctactca ggaggctgag gtaggaaaat cactggagcc 8040

caggagttag aggttacagt gagctatgat cacactactg cactccagcc tgggcaacag 8100

agggagaccc tgtctctaaa taaaaaaaga aaagaaaaaa aaagcttaca acttgagatt 8160

cagcatcttg ctcagtattt ccaagactaa tagattatgg tttaaaagat gcttttatac 8220

tcattttcta atgcaactcc tagaaactct atgatatagt tgaggtaagt attgttacca 8280

cacatgggct aagatcccca gaggcagact gcctgagttc aattcttggc tccaccattc 8340

ccaagttccc taacctctct atgcctcagt ttcctcttct gtaaagtagg gacactcata 8400

cttctcattt cagaacattt ttgtgaagaa taaattatgt tatccatttg aggcccttag 8460

aatggtaccc ggtgtatatt aagtgctagt acatgttagc tatcatcatt atcactttat 8520

atgagatgga ctggggttca tagaaaccca atgacttgat tgtggctact actcaataaa 8580

taatagaatt tggatttaaa aaaaa 8605

<210> 201
<211> 2201
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 201

Met Gly Ala Met Thr Gln Leu Leu Ala Gly Val Phe Leu Ala Phe Leu
1 5 10 15

Ala Leu Ala Thr Glu Gly Gly Val Leu Lys Lys Val Ile Arg His Lys
20 25 30

Arg Gln Ser Gly Val Asn Ala Thr Leu Pro Glu Glu Asn Gln Pro Val
35 40 45

Val Phe Asn His Val Tyr Asn Ile Lys Leu Pro Val Gly Ser Gln Cys
50 55 60

Ser Val Asp Leu Glu Ser Ala Ser Gly Glu Lys Asp Leu Ala Pro Pro
65 70 75 80

Ser Glu Pro Ser Glu Ser Phe Gln Glu His Thr Val Asp Gly Glu Asn
85 90 95

Gln Ile Val Phe Thr His Arg Ile Asn Ile Pro Arg Arg Ala Cys Gly
100 105 110

Cys Ala Ala Ala Pro Asp Val Lys Glu Leu Leu Ser Arg Leu Glu Glu
115 120 125

Leu Glu Asn Leu Val Ser Ser Leu Arg Glu Gln Cys Thr Ala Gly Ala
130 135 140

Gly Cys Cys Leu Gln Pro Ala Thr Gly Arg Leu Asp Thr Arg Pro Phe
145 150 155 160

Cys Ser Gly Arg Gly Asn Phe Ser Thr Glu Gly Cys Gly Cys Val Cys
165 170 175

Glu Pro Gly Trp Lys Gly Pro Asn Cys Ser Glu Pro Glu Cys Pro Gly
180 185 190

Asn Cys His Leu Arg Gly Arg Cys Ile Asp Gly Gln Cys Ile Cys Asp
195 200 205

Asp Gly Phe Thr Gly Glu Asp Cys Ser Gln Leu Ala Cys Pro Ser Asp
    210   215   220

Cys Asn Asp Gln Gly Lys Cys Val Asn Gly Val Cys Ile Cys Phe Glu
225   230   235   240

Gly Tyr Ala Gly Ala Asp Cys Ser Arg Glu Ile Cys Pro Val Pro Cys
                245   250   255

Ser Glu Glu His Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Cys Val Cys His Asp
            260   265   270

Gly Phe Ala Gly Asp Asp Cys Asn Lys Pro Leu Cys Leu Asn Asn Cys
        275   280   285

Tyr Asn Arg Gly Arg Cys Val Glu Asn Glu Cys Val Cys Asp Glu Gly
    290   295   300

Phe Thr Gly Glu Asp Cys Ser Glu Leu Ile Cys Pro Asn Asp Cys Phe
305   310   315   320

Asp Arg Gly Arg Cys Ile Asn Gly Thr Cys Tyr Cys Glu Glu Gly Phe
                325   330   335

Thr Gly Glu Asp Cys Gly Lys Pro Thr Cys Pro His Ala Cys His Thr
            340   345   350

Gln Gly Arg Cys Glu Glu Gly Gln Cys Val Cys Asp Glu Gly Phe Ala
        355   360   365

Gly Val Asp Cys Ser Glu Lys Arg Cys Pro Ala Asp Cys His Asn Arg
    370   375   380

Gly Arg Cys Val Asp Gly Arg Cys Glu Cys Asp Asp Gly Phe Thr Gly
385   390   395   400

Ala Asp Cys Gly Glu Leu Lys Cys Pro Asn Gly Cys Ser Gly His Gly
                405   410   415

Arg Cys Val Asn Gly Gln Cys Val Cys Asp Glu Gly Tyr Thr Gly Glu
            420   425   430

Asp Cys Ser Gln Leu Arg Cys Pro Asn Asp Cys His Ser Arg Gly Arg
        435   440   445

Cys Val Glu Gly Lys Cys Val Cys Glu Gln Gly Phe Lys Gly Tyr Asp
    450   455   460

Cys Ser Asp Met Ser Cys Pro Asn Asp Cys His Gln His Gly Arg Cys
465 470 475 480

Val Asn Gly Met Cys Val Cys Asp Asp Gly Tyr Thr Gly Glu Asp Cys
485 490 495

Arg Asp Arg Gln Cys Pro Arg Asp Cys Ser Asn Arg Gly Leu Cys Val
500 505 510

Asp Gly Gln Cys Val Cys Glu Asp Gly Phe Thr Gly Pro Asp Cys Ala
515 520 525

Glu Leu Ser Cys Pro Asn Asp Cys His Gly Gln Gly Arg Cys Val Asn
530 535 540

Gly Gln Cys Val Cys His Glu Gly Phe Met Gly Lys Asp Cys Lys Glu
545 550 555 560

Gln Arg Cys Pro Ser Asp Cys His Gly Gln Gly Arg Cys Val Asp Gly
565 570 575

Gln Cys Ile Cys His Glu Gly Phe Thr Gly Leu Asp Cys Gly Gln His
580 585 590

Ser Cys Pro Ser Asp Cys Asn Asn Leu Gly Gln Cys Val Ser Gly Arg
595 600 605

Cys Ile Cys Asn Glu Gly Tyr Ser Gly Glu Asp Cys Ser Glu Val Ser
610 615 620

Pro Pro Lys Asp Leu Val Val Thr Glu Val Thr Glu Glu Thr Val Asn
625 630 635 640

Leu Ala Trp Asp Asn Glu Met Arg Val Thr Glu Tyr Leu Val Val Tyr
645 650 655

Thr Pro Thr His Glu Gly Gly Leu Glu Met Gln Phe Arg Val Pro Gly
660 665 670

Asp Gln Thr Ser Thr Ile Ile Gln Glu Leu Glu Pro Gly Val Glu Tyr
675 680 685

Phe Ile Arg Val Phe Ala Ile Leu Glu Asn Lys Lys Ser Ile Pro Val
690 695 700

Ser Ala Arg Val Ala Thr Tyr Leu Pro Ala Pro Glu Gly Leu Lys Phe
705 710 715 720

Lys Ser Ile Lys Glu Thr Ser Val Glu Val Glu Trp Asp Pro Leu Asp
725 730 735

Ile Ala Phe Glu Thr Trp Glu Ile Ile Phe Arg Asn Met Asn Lys Glu
740 745 750

Asp Glu Gly Glu Ile Thr Lys Ser Leu Arg Arg Pro Glu Thr Ser Tyr
755 760 765

Arg Gln Thr Gly Leu Ala Pro Gly Gln Glu Tyr Glu Ile Ser Leu His
770 775 780

Ile Val Lys Asn Asn Thr Arg Gly Pro Gly Leu Lys Arg Val Thr Thr
785 790 795 800

Thr Arg Leu Asp Ala Pro Ser Gln Ile Glu Val Lys Asp Val Thr Asp
805 810 815

Thr Thr Ala Leu Ile Thr Trp Phe Lys Pro Leu Ala Glu Ile Asp Gly
820 825 830

Ile Glu Leu Thr Tyr Gly Ile Lys Asp Val Pro Gly Asp Arg Thr Thr
835 840 845

Ile Asp Leu Thr Glu Asp Glu Asn Gln Tyr Ser Ile Gly Asn Leu Lys
850 855 860

Pro Asp Thr Glu Tyr Glu Val Ser Leu Ile Ser Arg Arg Gly Asp Met
865 870 875 880

Ser Ser Asn Pro Ala Lys Glu Thr Phe Thr Thr Gly Leu Asp Ala Pro
885 890 895

Arg Asn Leu Arg Arg Val Ser Gln Thr Asp Asn Ser Ile Thr Leu Glu
900 905 910

Trp Arg Asn Gly Lys Ala Ala Ile Asp Ser Tyr Arg Ile Lys Tyr Ala
915 920 925

Pro Ile Ser Gly Gly Asp His Ala Glu Val Asp Val Pro Lys Ser Gln
930 935 940

Gln Ala Thr Thr Lys Thr Thr Leu Thr Gly Leu Arg Pro Gly Thr Glu
945 950 955 960

Tyr Gly Ile Gly Val Ser Ala Val Lys Glu Asp Lys Glu Ser Asn Pro
965 970 975

Ala Thr Ile Asn Ala Ala Thr Glu Leu Asp Thr Pro Lys Asp Leu Gln
980 985 990

Val Ser Glu Thr Ala Glu Thr Ser Leu Thr Leu Leu Trp Lys Thr Pro
995 1000 1005

Leu Ala Lys Phe Asp Arg Tyr Arg Leu Asn Tyr Ser Leu Pro Thr
1010 1015 1020

Gly Gln Trp Val Gly Val Gln Leu Pro Arg Asn Thr Thr Ser Tyr
1025 1030 1035

Val Leu Arg Gly Leu Glu Pro Gly Gln Glu Tyr Asn Val Leu Leu
1040 1045 1050

Thr Ala Glu Lys Gly Arg His Lys Ser Lys Pro Ala Arg Val Lys
1055 1060 1065

Ala Ser Thr Glu Gln Ala Pro Glu Leu Glu Asn Leu Thr Val Thr
1070 1075 1080

Glu Val Gly Trp Asp Gly Leu Arg Leu Asn Trp Thr Ala Ala Asp
1085 1090 1095

Gln Ala Tyr Glu His Phe Ile Ile Gln Val Gln Glu Ala Asn Lys
1100 1105 1110

Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Thr Val Pro Gly Ser Leu Arg Ala
1115 1120 1125

Val Asp Ile Pro Gly Leu Lys Ala Ala Thr Pro Tyr Thr Val Ser
1130 1135 1140

Ile Tyr Gly Val Ile Gln Gly Tyr Arg Thr Pro Val Leu Ser Ala
1145 1150 1155

Glu Ala Ser Thr Gly Glu Thr Pro Asn Leu Gly Glu Val Val Val
1160 1165 1170

Ala Glu Val Gly Trp Asp Ala Leu Lys Leu Asn Trp Thr Ala Pro
1175 1180 1185

Glu Gly Ala Tyr Glu Tyr Phe Phe Ile Gln Val Gln Glu Ala Asp
1190 1195 1200

Thr Val Glu Ala Ala Gln Asn Leu Thr Val Pro Gly Gly Leu Arg
1205 1210 1215

Ser Thr Asp Leu Pro Gly Leu Lys Ala Ala Thr His Tyr Thr Ile
1220 1225 1230

Thr Ile Arg Gly Val Thr Gln Asp Phe Ser Thr Thr Pro Leu Ser
1235 1240 1245

Val Glu Val Leu Thr Glu Glu Val Pro Asp Met Gly Asn Leu Thr
1250 1255 1260

Val Thr Glu Val Ser Trp Asp Ala Leu Arg Leu Asn Trp Thr Thr
1265 1270 1275

Pro Asp Gly Thr Tyr Asp Gln Phe Thr Ile Gln Val Gln Glu Ala
1280 1285 1290

Asp Gln Val Glu Glu Ala His Asn Leu Thr Val Pro Gly Ser Leu
1295 1300 1305

Arg Ser Met Glu Ile Pro Gly Leu Arg Ala Gly Thr Pro Tyr Thr
1310 1315 1320

Val Thr Leu His Gly Glu Val Arg Gly His Ser Thr Arg Pro Leu
1325 1330 1335

Ala Val Glu Val Val Thr Glu Asp Leu Pro Gln Leu Gly Asp Leu
1340 1345 1350

Ala Val Ser Glu Val Gly Trp Asp Gly Leu Arg Leu Asn Trp Thr
1355 1360 1365

Ala Ala Asp Asn Ala Tyr Glu His Phe Val Ile Gln Val Gln Glu
1370 1375 1380

Val Asn Lys Val Glu Ala Ala Gln Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser
1385 1390 1395

Leu Arg Ala Val Asp Ile Pro Gly Leu Glu Ala Ala Thr Pro Tyr
1400 1405 1410

Arg Val Ser Ile Tyr Gly Val Ile Arg Gly Tyr Arg Thr Pro Val
1415 1420 1425

Leu Ser Ala Glu Ala Ser Thr Ala Lys Glu Pro Glu Ile Gly Asn
1430 1435 1440

Leu Asn Val Ser Asp Ile Thr Pro Glu Ser Phe Asn Leu Ser Trp
1445 1450 1455

Met Ala Thr Asp Gly Ile Phe Glu Thr Phe Thr Ile Glu Ile Ile
1460 1465 1470

Asp Ser Asn Arg Leu Leu Glu Thr Val Glu Tyr Asn Ile Ser Gly
1475 1480 1485

Ala Glu Arg Thr Ala His Ile Ser Gly Leu Pro Pro Ser Thr Asp
1490 1495 1500

Phe Ile Val Tyr Leu Ser Gly Leu Ala Pro Ser Ile Arg Thr Lys
1505 1510 1515

Thr Ile Ser Ala Thr Ala Thr Thr Glu Ala Leu Pro Leu Leu Glu
1520 1525 1530

Asn Leu Thr Ile Ser Asp Ile Asn Pro Tyr Gly Phe Thr Val Ser
1535 1540 1545

Trp Met Ala Ser Glu Asn Ala Phe Asp Ser Phe Leu Val Thr Val
1550 1555 1560

Val Asp Ser Gly Lys Leu Leu Asp Pro Gln Glu Phe Thr Leu Ser
1565 1570 1575

Gly Thr Gln Arg Lys Leu Glu Leu Arg Gly Leu Ile Thr Gly Ile
1580 1585 1590

Gly Tyr Glu Val Met Val Ser Gly Phe Thr Gln Gly His Gln Thr
1595 1600 1605

Lys Pro Leu Arg Ala Glu Ile Val Thr Glu Ala Glu Pro Glu Val
1610 1615 1620

Asp Asn Leu Leu Val Ser Asp Ala Thr Pro Asp Gly Phe Arg Leu
1625 1630 1635

Ser Trp Thr Ala Asp Glu Gly Val Phe Asp Asn Phe Val Leu Lys
1640 1645 1650

Ile Arg Asp Thr Lys Lys Gln Ser Glu Pro Leu Glu Ile Thr Leu
1655 1660 1665

Leu Ala Pro Glu Arg Thr Arg Asp Ile Thr Gly Leu Arg Glu Ala
1670 1675 1680

Thr Glu Tyr Glu Ile Glu Leu Tyr Gly Ile Ser Lys Gly Arg Arg
1685 1690 1695

Ser Gln Thr Val Ser Ala Ile Ala Thr Thr Ala Met Gly Ser Pro
1700 1705 1710

Lys Glu Val Ile Phe Ser Asp Ile Thr Glu Asn Ser Ala Thr Val
1715 1720 1725

Ser Trp Arg Ala Pro Thr Ala Gln Val Glu Ser Phe Arg Ile Thr
1730 1735 1740

Tyr Val Pro Ile Thr Gly Gly Thr Pro Ser Met Val Thr Val Asp
1745 1750 1755

Gly Thr Lys Thr Gln Thr Arg Leu Val Lys Leu Ile Pro Gly Val
1760 1765 1770

Glu Tyr Leu Val Ser Ile Ile Ala Met Lys Gly Phe Glu Glu Ser
1775 1780 1785

Glu Pro Val Ser Gly Ser Phe Thr Thr Ala Leu Asp Gly Pro Ser
1790 1795 1800

Gly Leu Val Thr Ala Asn Ile Thr Asp Ser Glu Ala Leu Ala Arg
1805 1810 1815

Trp Gln Pro Ala Ile Ala Thr Val Asp Ser Tyr Val Ile Ser Tyr
1820 1825 1830

Thr Gly Glu Lys Val Pro Glu Ile Thr Arg Thr Val Ser Gly Asn
1835 1840 1845

Thr Val Glu Tyr Ala Leu Thr Asp Leu Glu Pro Ala Thr Glu Tyr
1850 1855 1860

Thr Leu Arg Ile Phe Ala Glu Lys Gly Pro Gln Lys Ser Ser Thr
1865 1870 1875

Ile Thr Ala Lys Phe Thr Thr Asp Leu Asp Ser Pro Arg Asp Leu
1880 1885 1890

Thr Ala Thr Glu Val Gln Ser Glu Thr Ala Leu Leu Thr Trp Arg
1895 1900 1905

Pro Pro Arg Ala Ser Val Thr Gly Tyr Leu Leu Val Tyr Glu Ser
1910 1915 1920

Val Asp Gly Thr Val Lys Glu Val Ile Val Gly Pro Asp Thr Thr
1925 1930 1935

Ser Tyr Ser Leu Ala Asp Leu Ser Pro Ser Thr His Tyr Thr Ala
1940 1945 1950

Lys Ile Gln Ala Leu Asn Gly Pro Leu Arg Ser Asn Met Ile Gln
1955 1960 1965

Thr Ile Phe Thr Thr Ile Gly Leu Leu Tyr Pro Phe Pro Lys Asp
1970 1975 1980

Cys Ser Gln Ala Met Leu Asn Gly Asp Thr Thr Ser Gly Leu Tyr
1985 1990 1995

Thr Ile Tyr Leu Asn Gly Asp Lys Ala Glu Ala Leu Glu Val Phe
2000 2005 2010

Cys Asp Met Thr Ser Asp Gly Gly Gly Trp Ile Val Phe Leu Arg
2015 2020 2025

Arg Lys Asn Gly Arg Glu Asn Phe Tyr Gln Asn Trp Lys Ala Tyr
2030 2035 2040

Ala Ala Gly Phe Gly Asp Arg Arg Glu Glu Phe Trp Leu Gly Leu
2045 2050 2055

Asp Asn Leu Asn Lys Ile Thr Ala Gln Gly Gln Tyr Glu Leu Arg
2060 2065 2070

Val Asp Leu Arg Asp His Gly Glu Thr Ala Phe Ala Val Tyr Asp
2075 2080 2085

Lys Phe Ser Val Gly Asp Ala Lys Thr Arg Tyr Lys Leu Lys Val
2090 2095 2100

Glu Gly Tyr Ser Gly Thr Ala Gly Asp Ser Met Ala Tyr His Asn
2105 2110 2115

Gly Arg Ser Phe Ser Thr Phe Asp Lys Asp Thr Asp Ser Ala Ile
2120 2125 2130

Thr Asn Cys Ala Leu Ser Tyr Lys Gly Ala Phe Trp Tyr Arg Asn
2135 2140 2145

Cys His Arg Val Asn Leu Met Gly Arg Tyr Gly Asp Asn Asn His
2150 2155 2160

Ser Gln Gly Val Asn Trp Phe His Trp Lys Gly His Glu His Ser
2165 2170 2175

Ile Gln Phe Ala Glu Met Lys Leu Arg Pro Ser Asn Phe Arg Asn
    2180 2185 2190

Leu Glu Gly Arg Arg Lys Arg Ala
    2195 2200

<210> 202
<211> 2814
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 202
aagaacgccc ccaaaatctg tttctaattt tacagaaatc ttttgaaact tggcacggta 60

ttcaaaagtc cgtggaaaga aaaaaacctt gtcctggctt cagcttccaa ctacaaagac 120

agacttggtc cttttcaacg gttttcacag atccagtgac ccacgctctg aagacagaat 180

tagctaactt tcaaaaacat ctggaaaaat gaagacttgg gtaaaaatcg tatttggagt 240

tgccacctct gctgtgcttg ccttattggt gatgtgcatt gtcttacgcc cttcaagagt 300

tcataactct gaagaaaata caatgagagc actcacactg aaggatattt taaatggaac 360

attttcttat aaaacatttt ttccaaactg gatttcagga caagaatatc ttcatcaatc 420

tgcagataac aatatagtac tttataatat tgaaacagga caatcatata ccattttgag 480

taatagaacc atgaaaagtg tgaatgcttc aaattacggc ttatcacctg atcggcaatt 540

tgtatatcta gaaagtgatt attcaaagct ttggagatac tcttacacag caacatatta 600

catctatgac cttagcaatg gagaatttgt aagaggaaat gagcttcctc gtccaattca 660

gtatttatgc tggtcgcctg ttgggagtaa attagcatat gtctatcaaa acaatatcta 720

tttgaaacaa agaccaggag atccaccttt tcaaataaca tttaatggaa gagaaaataa 780

aatatttaat ggaatcccag actgggttta tgaagaggaa atgcttccta caaaatatgc 840

tctctggtgg tctcctaatg gaaaattttt ggcatatgcg gaatttaatg ataaggatat 900

accagttatt gcctattcct attatggcga tgaacaatat cctagaacaa taaatattcc 960

atacccaaag gctggagcta agaatcccgt tgttcggata tttattatcg ataccactta 1020

ccctgcgtat gtaggtcccc aggaagtgcc tgttccagca atgatagcct caagtgatta 1080

ttatttcagt tggctcacgt gggttactga tgaacgagta tgtttgcagt ggctaaaaag 1140

agtccagaat gtttcggtcc tgtctatatg tgacttcagg gaagactggc agacatggga 1200

ttgtccaaag acccaggagc atatagaaga aagcagaact ggatgggctg gtggattctt 1260

tgtttcaaga ccagttttca gctatgatgc catttcgtac tacaaaatat ttagtgacaa 1320

ggatggctac aaacatattc actatatcaa agacactgtg gaaaatgcta ttcaaattac 1380

aagtggcaag tgggaggcca taaatatatt cagagtaaca caggattcac tgttttattc 1440

tagcaatgaa tttgaagaat accctggaag aagaaacatc tacagaatta gcattggaag 1500

ctatcctcca agcaagaagt gtgttacttg ccatctaagg aaagaaaggt gccaatatta 1560

cacagcaagt ttcagcgact acgccaagta ctatgcactt gtctgctacg gcccaggcat 1620

ccccatttcc acccttcatg atggacgcac tgatcaagaa attaaaatcc tggaagaaaa 1680

caaggaattg gaaaatgctt tgaaaaatat ccagctgcct aaagaggaaa ttaagaaact 1740

tgaagtagat gaaattactt tatggtacaa gatgattctt cctcctcaat ttgacagatc 1800

aaagaagtat cccttgctaa ttcaagtgta tggtggtccc tgcagtcaga gtgtaaggtc 1860

tgtatttgct gttaattgga tatcttatct tgcaagtaag gaagggatgg tcattgcctt 1920

ggtggatggt cgaggaacag ctttccaagg tgacaaactc ctctatgcag tgtatcgaaa 1980

gctgggtgtt tatgaagttg aagaccagat tacagctgtc agaaaattca tagaaatggg 2040

tttcattgat gaaaaaagaa tagccatatg gggctggtcc tatggaggat acgtttcatc 2100

actggccctt gcatctggaa ctggtctttt caaatgtggt atagcagtgg ctccagtctc 2160

cagctgggaa tattacgcgt ctgtctacac agagagattc atgggtctcc caacaaagga 2220

tgataatctt gagcactata agaattcaac tgtgatggca agagcagaat atttcagaaa 2280

tgtagactat cttctcatcc acggaacagc agatgataat gtgcactttc aaaactcagc 2340

acagattgct aaagctctgg ttaatgcaca agtggatttc caggcaatgt ggtactctga 2400

ccagaaccac ggcttatccg gcctgtccac gaaccactta tacacccaca tgacccactt 2460

cctaaagcag tgtttctctt tgtcagacta aaaacgatgc agatgcaagc ctgtatcaga 2520

atctgaaaac cttatataaa cccctcagac agtttgctta ttttattttt tatgttgtaa 2580

aatgctagta taaacaaaca aattaatgtt gttctaaagg ctgttaaaaa aaagatgagg 2640

actcagaagt tcaagctaaa tattgtttac attttctggt actctgtgaa agaagagaaa 2700

agggagtcat gcattttgct ttggacacag tgttttatca cctgttcatt tgaagaaaaa 2760

taataaagtc agaagttcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaagcggccg ctcg 2814

<210> 203
<211> 760
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 203

Met Lys Thr Trp Val Lys Ile Val Phe Gly Val Ala Thr Ser Ala Val
1 5 10 15

Leu Ala Leu Leu Val Met Cys Ile Val Leu Arg Pro Ser Arg Val His
20 25 30

Asn Ser Glu Glu Asn Thr Met Arg Ala Leu Thr Leu Lys Asp Ile Leu
35 40 45

Asn Gly Thr Phe Ser Tyr Lys Thr Phe Phe Pro Asn Trp Ile Ser Gly
    50 55 60

Gln Glu Tyr Leu His Gln Ser Ala Asp Asn Asn Ile Val Leu Tyr Asn
65 70 75 80

Ile Glu Thr Gly Gln Ser Tyr Thr Ile Leu Ser Asn Arg Thr Met Lys
                85 90 95

Ser Val Asn Ala Ser Asn Tyr Gly Leu Ser Pro Asp Arg Gln Phe Val
            100 105 110

Tyr Leu Glu Ser Asp Tyr Ser Lys Leu Trp Arg Tyr Ser Tyr Thr Ala
        115 120 125

Thr Tyr Tyr Ile Tyr Asp Leu Ser Asn Gly Glu Phe Val Arg Gly Asn
    130 135 140

Glu Leu Pro Arg Pro Ile Gln Tyr Leu Cys Trp Ser Pro Val Gly Ser
145 150 155 160

Lys Leu Ala Tyr Val Tyr Gln Asn Asn Ile Tyr Leu Lys Gln Arg Pro
                165 170 175

Gly Asp Pro Pro Phe Gln Ile Thr Phe Asn Gly Arg Glu Asn Lys Ile
            180 185 190

Phe Asn Gly Ile Pro Asp Trp Val Tyr Glu Glu Glu Met Leu Pro Thr
        195 200 205

Lys Tyr Ala Leu Trp Trp Ser Pro Asn Gly Lys Phe Leu Ala Tyr Ala
    210 215 220

Glu Phe Asn Asp Lys Asp Ile Pro Val Ile Ala Tyr Ser Tyr Tyr Gly
225 230 235 240

Asp Glu Gln Tyr Pro Arg Thr Ile Asn Ile Pro Tyr Pro Lys Ala Gly
                245 250 255

Ala Lys Asn Pro Val Val Arg Ile Phe Ile Ile Asp Thr Thr Tyr Pro
            260 265 270

Ala Tyr Val Gly Pro Gln Glu Val Pro Val Pro Ala Met Ile Ala Ser
        275 280 285

Ser Asp Tyr Tyr Phe Ser Trp Leu Thr Trp Val Thr Asp Glu Arg Val
    290 295 300

Cys Leu Gln Trp Leu Lys Arg Val Gln Asn Val Ser Val Leu Ser Ile
305 310 315 320

Cys Asp Phe Arg Glu Asp Trp Gln Thr Trp Asp Cys Pro Lys Thr Gln
325 330 335

Glu His Ile Glu Glu Ser Arg Thr Gly Trp Ala Gly Gly Phe Phe Val
340 345 350

Ser Arg Pro Val Phe Ser Tyr Asp Ala Ile Ser Tyr Tyr Lys Ile Phe
355 360 365

Ser Asp Lys Asp Gly Tyr Lys His Ile His Tyr Ile Lys Asp Thr Val
370 375 380

Glu Asn Ala Ile Gln Ile Thr Ser Gly Lys Trp Glu Ala Ile Asn Ile
385 390 395 400

Phe Arg Val Thr Gln Asp Ser Leu Phe Tyr Ser Ser Asn Glu Phe Glu
405 410 415

Glu Tyr Pro Gly Arg Arg Asn Ile Tyr Arg Ile Ser Ile Gly Ser Tyr
420 425 430

Pro Pro Ser Lys Lys Cys Val Thr Cys His Leu Arg Lys Glu Arg Cys
435 440 445

Gln Tyr Tyr Thr Ala Ser Phe Ser Asp Tyr Ala Lys Tyr Tyr Ala Leu
450 455 460

Val Cys Tyr Gly Pro Gly Ile Pro Ile Ser Thr Leu His Asp Gly Arg
465 470 475 480

Thr Asp Gln Glu Ile Lys Ile Leu Glu Glu Asn Lys Glu Leu Glu Asn
485 490 495

Ala Leu Lys Asn Ile Gln Leu Pro Lys Glu Glu Ile Lys Lys Leu Glu
500 505 510

Val Asp Glu Ile Thr Leu Trp Tyr Lys Met Ile Leu Pro Pro Gln Phe
515 520 525

Asp Arg Ser Lys Lys Tyr Pro Leu Leu Ile Gln Val Tyr Gly Gly Pro
530 535 540

Cys Ser Gln Ser Val Arg Ser Val Phe Ala Val Asn Trp Ile Ser Tyr
545 550 555 560

Leu Ala Ser Lys Glu Gly Met Val Ile Ala Leu Val Asp Gly Arg Gly
565 570 575

Thr Ala Phe Gln Gly Asp Lys Leu Leu Tyr Ala Val Tyr Arg Lys Leu
580 585 590

Gly Val Tyr Glu Val Glu Asp Gln Ile Thr Ala Val Arg Lys Phe Ile
595 600 605

Glu Met Gly Phe Ile Asp Glu Lys Arg Ile Ala Ile Trp Gly Trp Ser
610 615 620

Tyr Gly Gly Tyr Val Ser Ser Leu Ala Leu Ala Ser Gly Thr Gly Leu
625 630 635 640

Phe Lys Cys Gly Ile Ala Val Ala Pro Val Ser Ser Trp Glu Tyr Tyr
645 650 655

Ala Ser Val Tyr Thr Glu Arg Phe Met Gly Leu Pro Thr Lys Asp Asp
660 665 670

Asn Leu Glu His Tyr Lys Asn Ser Thr Val Met Ala Arg Ala Glu Tyr
675 680 685

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

Val His Phe Gln Asn Ser Ala Gln Ile Ala Lys Ala Leu Val Asn Ala
705 710 715 720

Gln Val Asp Phe Gln Ala Met Trp Tyr Ser Asp Gln Asn His Gly Leu
725 730 735

Ser Gly Leu Ser Thr Asn His Leu Tyr Thr His Met Thr His Phe Leu
740 745 750

Lys Gln Cys Phe Ser Leu Ser Asp
755 760

<210> 204
<211> 1815
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 204
gcagagctct gtgctccctg cagtcaggac tctgggaccg caggggctc ccggaccctg 60

actctgcagc cgaaccggca cggtttcgtg gggacccagg cttgcaaagt gacggtcatt 120

ttctctttct ttctccctct tgagtccttc tgagatgatg gctctgggcg cagcgggagc 180

tacccgggtc tttgtcgcga tggtagcggc ggctctcggc ggccaccctc tgctgggagt 240

gagcgccacc ttgaactcgg ttctcaattc caacgctatc aagaacctgc ccccaccgct 300

gggcggcgct gcggggcacc caggctctgc agtcagcgcc gcgccgggaa tcctgtaccc 360

gggcgggaat aagtaccaga ccattgacaa ctaccagccg tacccgtgcg cagaggacga 420

ggagtgcggc actgatgagt actgcgctag tcccacccgc ggaggggacg caggcgtgca 480

aatctgtctc gcctgcagga agcgccgaaa acgctgcatg cgtcacgcta tgtgctgccc 540

cgggaattac tgcaaaaatg gaatatgtgt gtcttctgat caaaatcatt tccgaggaga 600

aattgaggaa accatcactg aaagctttgg taatgatcat agcaccttgg atgggtattc 660

cagaagaacc accttgtctt caaaaatgta tcacaccaaa ggacaagaag gttctgtttg 720

tctccggtca tcagactgtg cctcaggatt gtgttgtgct agacacttct ggtccaagat 780

ctgtaaacct gtcctgaaag aaggtcaagt gtgtaccaag cataggagaa aaggctctca 840

tggactagaa atattccagc gttgttactg tggagaaggt ctgtcttgcc ggatacagaa 900

agatcaccat caagccagta attcttctag gcttcacact tgtcagagac actaaaccag 960

ctatccaaat gcagtgaact ccttttatat aatagatgct atgaaaacct tttatgacct 1020

tcatcaactc aatcctaagg atatacaagt tctgtggttt cagttaagca ttccaataac 1080

accttccaaa aacctggagt gtaagagctt tgtttcttta tggaactccc ctgtgattgc 1140

agtaaattac tgtattgtaa attctcagtg tggcacttac ctgtaaatgc aatgaaactt 1200

ttaattattt ttctaaaggt gctgcactgc ctatttttcc tcttgttatg taaatttttg 1260

tacacattga ttgttatctt gactgacaaa tattctatat tgaactgaag taaatcattt 1320

cagcttatag ttcttaaaag cataaccctt taccccattt aattctagag tctagaacgc 1380

aaggatctct tggaatgaca aatgataggt acctaaaatg taacatgaaa atactagctt 1440

attttctgaa atgtactatc ttaatgctta aattatattt ccctttaggc tgtgatagtt 1500

tttgaaataa aatttaacat ttaatatcat gaaatgttat aagtagacat acattttggg 1560

attgtgatct tagaggtttg tgtgtgtgta cgtatgtgtg tgttctacaa gaacggaagt 1620

gtgatatgtt taaagatgat cagagaaaag acagtgtcta aatataagac aatattgatc 1680

agctctagaa taactttaaa gaaagacgtg ttctgcattg ataaactcaa atgatcatgg 1740

cagaatgaga gtgaatctta cattactact ttcaaaaata gtttccaata aattaataat 1800

acctaaaaaa aaaaa 1815

<210> 205
<211> 266
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 205

Met Met Ala Leu Gly Ala Ala Gly Ala Thr Arg Val Phe Val Ala Met
1 5 10 15

Val Ala Ala Ala Leu Gly Gly His Pro Leu Leu Gly Val Ser Ala Thr
20 25 30

Leu Asn Ser Val Leu Asn Ser Asn Ala Ile Lys Asn Leu Pro Pro Pro
35 40 45

Leu Gly Gly Ala Ala Gly His Pro Gly Ser Ala Val Ser Ala Ala Pro
50 55 60

Gly Ile Leu Tyr Pro Gly Gly Asn Lys Tyr Gln Thr Ile Asp Asn Tyr
65 70 75 80

Gln Pro Tyr Pro Cys Ala Glu Asp Glu Glu Cys Gly Thr Asp Glu Tyr
85 90 95

Cys Ala Ser Pro Thr Arg Gly Gly Asp Ala Gly Val Gln Ile Cys Leu
100 105 110

Ala Cys Arg Lys Arg Arg Lys Arg Cys Met Arg His Ala Met Cys Cys
115 120 125

Pro Gly Asn Tyr Cys Lys Asn Gly Ile Cys Val Ser Ser Asp Gln Asn
130 135 140

His Phe Arg Gly Glu Ile Glu Glu Thr Ile Thr Glu Ser Phe Gly Asn
145 150 155 160

Asp His Ser Thr Leu Asp Gly Tyr Ser Arg Arg Thr Thr Leu Ser Ser
165 170 175

Lys Met Tyr His Thr Lys Gly Gln Glu Gly Ser Val Cys Leu Arg Ser
180 185 190

Ser Asp Cys Ala Ser Gly Leu Cys Cys Ala Arg His Phe Trp Ser Lys
195 200 205

Ile Cys Lys Pro Val Leu Lys Glu Gly Gln Val Cys Thr Lys His Arg
210 215 220

Arg Lys Gly Ser His Gly Leu Glu Ile Phe Gln Arg Cys Tyr Cys Gly
225 230 235 240

Glu Gly Leu Ser Cys Arg Ile Gln Lys Asp His His Gln Ala Ser Asn
245 250 255

Ser Ser Arg Leu His Thr Cys Gln Arg His
260 265

<210> 206
<211> 523
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 206
ctcctggttc aaaagcagct aaaccaaaag aagcctccag acagccctga gatcacctaa 60

aaagctgcta ccaagacagc cacgaagatc ctaccaaaat gaagcgcttc ctcttcctcc 120

tactcaccat cagcctcctg gttatggtac agatacaaac tggactctca ggacaaaacg 180

acaccagcca aaccagcagc ccctcagcat ccagcaacat aagcggaggc attttccttt 240

tcttcgtggc caatgccata atccacctct tctgcttcag ttgaggtgac acgtctcagc 300

cttagccctg tgccccctga aacagctgcc accatcactc gcaagagaat cccctccatc 360

tttgggaggg gttgatgcca gacatcacca ggttgtagaa gttgacaggc agtgccatgg 420

gggcaacagc caaaataggg gggtaatgat gtaggggcca agcagtgccc agctgggggt 480

caataaagtt acccttgtac ttgcaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 523

<210> 207
<211> 61
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 207

Met Lys Arg Phe Leu Phe Leu Leu Leu Thr Ile Ser Leu Leu Val Met
1 5 10 15

Val Gln Ile Gln Thr Gly Leu Ser Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr
20 25 30

Ser Ser Pro Ser Ala Ser Ser Asn Ile Ser Gly Gly Ile Phe Leu Phe
35 40 45

Phe Val Ala Asn Ala Ile Ile His Leu Phe Cys Phe Ser
50 55 60

<210> 208
<211> 2672
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 208
cttccagaga gcaatatggc tggttcccca acatgcctca ccctcatcta tatcctttgg 60

cagctcacag ggtcagcagc ctctggaccc gtgaaagagc tggtcggttc cgttggtggg 120

gccgtgactt tccccctgaa gtccaaagta aagcaagttg actctattgt ctggaccttc 180

aacacaaccc ctcttgtcac catacagcca gaagggggca ctatcatagt gacccaaaat 240

cgtaataggg agagagtaga cttcccagat ggaggctact ccctgaagct cagcaaactg 300

aagaagaatg actcagggat ctactatgtg gggatataca gctcatcact ccagcagccc 360

tccacccagg agtacgtgct gcatgtctac gagcacctgt caaagcctaa agtcaccatg 420

ggtctgcaga gcaataagaa tggcacctgt gtgaccaatc tgacatgctg catggaacat 480

ggggaagagg atgtgattta tacctggaag gccctggggc aagcagccaa tgagtcccat 540

aatgggtcca tcctccccat ctcctggaga tggggagaaa gtgatatgac cttcatctgc 600

gttgccagga accctgtcag cagaaacttc tcaagcccca tccttgccag gaagctctgt 660

gaaggtgctg ctgatgaccc agattcctcc atggtcctcc tgtgtctcct gttggtgccc 720

ctcctgctca gtctctttgt actggggcta tttctttggt ttctgaagag agagagacaa 780

gaagagtaca ttgaagagaa gaagagagtg gacatttgtc gggaaactcc taacatatgc 840

ccccattctg gagagaacac agagtacgac acaatccctc acactaatag aacaatccta 900

aaggaagatc cagcaaatac ggtttactcc actgtggaaa taccgaaaaa gatggaaaat 960

ccccactcac tgctcacgat gccagacaca ccaaggctat ttgcctatga gaatgttatc 1020

tagacagcag tgcactcccc taagtctctg ctcaaaaaaa aaacaattct cggcccaaag 1080

aaaacaatca gaagaattca ctgatttgac tagaaacatc aaggaagaat gaagaacgtt 1140

gactttttc caggataaat tatctctgat gcttctttag atttaagagt tcataattcc 1200

atccactgct gagaaatctc ctcaaaccca gaaggtttaa tcacttcatc ccaaaaatgg 1260

gattgtgaat gtcagcaaac cataaaaaaa gtgcttagaa gtattcctat agaaatgtaa 1320

atgcaaggtc acacatatta atgacagcct gttgtattaa tgatggctcc aggtcagtgt 1380

ctggagtttc attccatccc agggcttgga tgtaaggatt ataccaagag tcttgctacc 1440

aggagggcaa gaagaccaaa acagacagac aagtccagca gaagcagatg cacctgacaa 1500

aaatggatgt attaattggc tctataaact atgtgcccag cactatgctg agcttacact 1560

aattggtcag acgtgctgtc tgccctcatg aaattggctc caaatgaatg aactactttc 1620

atgagcagtt gtagcaggcc tgaccacaga ttcccagagg gccaggtgtg gatccacagg 1680

acttgaaggt caaagttcac aaagatgaag aatcagggta gctgaccatg tttggcagat 1740

actataatgg agacacagaa gtgtgcatgg cccaaggaca aggacctcca gccaggcttc 1800

atttatgcac ttgtgctgca aaagaaaagt ctaggtttta aggctgtgcc agaacccatc 1860

ccaataaaga gaccgagtct gaagtcacat tgtaaatcta gtgtaggaga cttggagtca 1920

ggcagtgaga ctggtggggc acgggggca gtgggtactt gtaaaccttt aaagatggtt 1980

aattcattca atagatattt attaagaacc tatgcggccc ggcatggtgg ctcacacctg 2040

taatcccagc actttgggag gccaaggtgg gtgggtcatc tgaggtcagg agttcaagac 2100

cagcctggcc aacatggtga aaccccatct ctactaaaga tacaaaaatt tgctgagcgt 2160

ggtggtgtgc acctgtaatc ccagctactc gagaggccaa ggcatgagaa tcgcttgaac 2220

ctgggaggtg gaggttgcag tgagctgaga tggcaccact gcactccggc ctaggcaacg 2280

agagcaaaac tccaatacaa acaaacaaac aaacacctgt gctaggtcag tctggcacgt 2340

aagatgaaca tccctaccaa cacagagctc accatctctt atacttaagt gaaaaacatg 2400

gggaagggga aaggggaatg gctgcttttg atatgttccc tgacacatat cttgaatgga 2460

gacctcccta ccaagtgatg aaagtgttga aaaacttaat aacaaatgct tgttgggcaa 2520

gaatgggatt gaggattatc ttctctcaga aaggcattgt gaaggaattg agccagatct 2580

ctctccctac tgcaaaaccc tattgtagta aaaaagtctt ctttactatc ttaataaaac 2640

agatattgtg agattcaaaa aaaaaaaaaa aa 2672

<210> 209
<211> 335
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 209

Met Ala Gly Ser Pro Thr Cys Leu Thr Leu Ile Tyr Ile Leu Trp Gln
1 5 10 15

Leu Thr Gly Ser Ala Ala Ser Gly Pro Val Lys Glu Leu Val Gly Ser
20 25 30

Val Gly Gly Ala Val Thr Phe Pro Leu Lys Ser Lys Val Lys Gln Val
35 40 45

Asp Ser Ile Val Trp Thr Phe Asn Thr Thr Pro Leu Val Thr Ile Gln
50 55 60

Pro Glu Gly Gly Thr Ile Ile Val Thr Gln Asn Arg Asn Arg Glu Arg
65 70 75 80

Val Asp Phe Pro Asp Gly Gly Tyr Ser Leu Lys Leu Ser Lys Leu Lys
85 90 95

Lys Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Tyr Val Gly Ile Tyr Ser Ser Ser Leu
100 105 110

Gln Gln Pro Ser Thr Gln Glu Tyr Val Leu His Val Tyr Glu His Leu
115 120 125

Ser Lys Pro Lys Val Thr Met Gly Leu Gln Ser Asn Lys Asn Gly Thr
130 135 140

Cys Val Thr Asn Leu Thr Cys Cys Met Glu His Gly Glu Glu Asp Val
145 150 155 160

Ile Tyr Thr Trp Lys Ala Leu Gly Gln Ala Ala Asn Glu Ser His Asn
165 170 175

Gly Ser Ile Leu Pro Ile Ser Trp Arg Trp Gly Glu Ser Asp Met Thr
180 185 190

Phe Ile Cys Val Ala Arg Asn Pro Val Ser Arg Asn Phe Ser Ser Pro
195 200 205

Ile Leu Ala Arg Lys Leu Cys Glu Gly Ala Ala Asp Asp Pro Asp Ser
210 215 220

Ser Met Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu
225 230 235 240

Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg Glu Arg Gln Glu
245 250 255

Glu Tyr Ile Glu Glu Lys Lys Arg Val Asp Ile Cys Arg Glu Thr Pro
260 265 270

Asn Ile Cys Pro His Ser Gly Glu Asn Thr Glu Tyr Asp Thr Ile Pro
275 280 285

His Thr Asn Arg Thr Ile Leu Lys Glu Asp Pro Ala Asn Thr Val Tyr
290 295 300

Ser Thr Val Glu Ile Pro Lys Lys Met Glu Asn Pro His Ser Leu Leu
305 310 315 320

Thr Met Pro Asp Thr Pro Arg Leu Phe Ala Tyr Glu Asn Val Ile
325 330 335

<210> 210
<211> 3292
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 210
ccgcggtggt cccaatctct tccttcctcc atgaggtgtc tggggtcggg gccccagttc 60

ttcctggagt ccatctggag tctctcctac tttctagaga atccattggg tcttgtttac 120

aacgtggatg gggacagact gtgcagcgtg gagggaaggg gagggaggga ggtttgggaa 180

gagcctcctg tggggtcctg tcactgcccc agatgcccca acaccctgtg atacctgcac 240

ccctgccaca tctgtccctc actccaaact cagctcaagg ggatggtggc agggaagaag 300

gtgagcttgg aacccaggca gccctggggt caccacctcc agctggggtt cctcctctgt 360

aaagtggagg tataacggta cccacctcct ggggtggctg tgaggattca gagctgataa 420

ggtgaacgcc tagggcgggc cctggtgcag agagagcgct cagctcctag gctggattaa 480

ctgtccctgg ggcacagatc tcggtctggg gcctgtggaa acctcagagc cacccctgaa 540

cccccaccga gccacctttg cctcgcagtg ccatggcctc gtctccgagt tacaggaaaa 600

ggcagagaat gcccttctca ggtggccctc tgggagagac actctccttg actccaaagc 660

cacgcttggc tgcaaactgg gccagcacca caaggctggg caagcaaaca tcctaatccc 720

accaaaacca caccgacctc caccctgtga cactctgcaa caaacacacg gcctactctt 780

gtcacccggg ccggccaata agcacggaag aggcaaggcc tcagaccctg gacagacatc 840

ctccctccag aggcacccag ggcctcagcc ttctcctccc tccctggcct caatttctcc 900

acctgtgacc cagggcaggt ggatccaggg agaagaacct tctggctcca tctcaccgtg 960

ggtcctgcca gcacacacaa agatttggcc tctcaaagcc tagctctgcc agcgtccttc 1020

tgctcaagaa ctctccatga ctcccagtgg ccctaaggac aaagtcctgg catttgaggc 1080

cctcccaatg cagggccaga ctctgcctct ccagcttcct gtccccacca cacccctgct 1140

gtctcacggt ggtccgactg tttcctgctt ctgttgcttt gcttagtctg gcaccctgct 1200

ggcatgcttt ctcacccttc ttccccaatc ccaactcacc cagtctttca aagggcaggc 1260

taaataccag gcctccaggt ggcccaggat tcttctctga gctttcatgg gcctggccct 1320

gggtgctacc tgtgagtagt cccacggtgg gtacatagta ggtgcgctta ctgtttgcaa 1380

gaatgaacat gggacagttt ggggactgtc acccagctca gggagcactg atggggaagc 1440

atctcctgta tgtcccaggg ctcagtgctg tagtgtcctg accctcagaa atctcataat 1500

ggcttggtca ggaaggcatc gtgccccact ttgcaaacag ggggtgctga gaattgaggg 1560

gccttgtcca aggtctcatg gctaggagca agcagaatcg gatttgaacc cagggccacg 1620

tgacttcaga agtgccatta aagtccccat aatttggagc tgtcttcttt tttttttct 1680

tttctttttt tttgagaccg agcctcactc tgtcacctag gccaggagtg cagtggtctg 1740

atctcagctc actgcaacct ccgcctccta ggttcaagtg attctctagc ctcagcctcc 1800

caagtagctg ggactacagg cgcacgtcat catgcccagc taacttttgt atttttagta 1860

gagatgggtt ttcaccatgt tggtcaggct ggtctcgaac tcctgacctc aagtgatccg 1920

tctgcctcgg cctctcaaag tgctgggatt ataaggcttg agccactaca ctcggcctgg 1980

agctgtgttt tgtcggtgaa ggattttcca cccatgaagg ggtcagacgt gaagtgtgtg 2040

gccctgggca gctcctctga gcccagagac gccagcccta gccgccttgc tgtgccactt 2100

tgggacttcc ctccctagcc tgagcttcag ttttcctgcc tgttaggcag ccccatgtca 2160

actgcactta gtaggccggg tttgatgccc gacaagacgt gaagtggtgg aggtgggcag 2220

gatcccagcg ctaccatctt cttgaaccag tgatctcaac acatcggatt tctgtttcct 2280

catctgcaaa atgggatcag tgagctcagg tgggtcacaa attctacagg aactacttta 2340

gccaagcccg gccccctgaa agttcccctc ggtgggctgt tagggtgatt gttttcatct 2400

gtggggctcc tgatgcgtcc cacccaccag ccttggagag ggtgggatgg gagggtgggg 2460

tgcttgggga gacaagccta gagcctgggc ctcccacccc actgcctccc cccatcccag 2520

ggcccccccac ccagtgacaa agcccgtggc acttcctcta cccggttggc aggcggcctg 2580

gcccagcccc ttctctaagg aagcgcattt cctgcctccc tgggccggcc gggctggatg 2640

agccgggagc tccctgctgc cggtcatacc acagccttca tctgcgccct ggggccagga 2700

ctgctgctgt cactgccatc cattggagcc cagcaccccc tccccgccca tccttcggac 2760

agcaactcca gcccagcccc gcgtccctgt gtccacttct cctgaccctc ggccgccacc 2820

ccagaaggct ggagcaggga cgccgtcgct ccggccgcct gctcccctcg ggtccccgtg 2880

cgagcccacg ccggccccgg tgcccgcccg cagccctgcc actggacaca ggataaggcc 2940

cagcgcacag gcccccacgt ggacagcatg gaccgcggca cgctccctct ggctgttgcc 3000

ctgctgctgg ccagctgcag cctcagcccc acaagtaggt gtccagggac ccagggtggg 3060

gagactcggc ctccggtgca cggaccaggc cccaagtatt cccggcctcc ttcctgtatc 3120

ctgagctcac gcccagcaga gccatccttg gggctctgga gggtcaccaa ccctcccagt 3180

ttgctggaac taaatggtta tgcaggactt tcagtgttga aagaaagcct cgggcaaact 3240

gggctgactc tttcacttta accctggtct ctggcgtctg ctcacccagc tg 3292

<210> 211
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 211

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

Cys Ser Leu Ser Pro Thr
20

<210> 212
<211> 1399
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 212
agtgtgaaat cttcagagaa gaatttctct ttagttcttt gcaagaaggt agagataaag 60

acactttttc aaaaatggca atggtatcag aattcctcaa gcaggcctgg tttattgaaa 120

atgaagagca ggaatatgtt caaactgtga agtcatccaa aggtggtccc ggatcagcgg 180

tgagccccta tcctaccttc aatccatcct cggatgtcgc tgccttgcat aaggccataa 240

tggttaaagg tgtggatgaa gcaaccatca ttgacattct aactaagcga aacaatgcac 300

agcgtcaaca gatcaaagca gcatatctcc aggaaacagg aaagcccctg gatgaaacac 360

ttaagaaagc ccttacaggt caccttgagg aggttgtttt agctctgcta aaaactccag 420

cgcaatttga tgctgatgaa cttcgtgctg ccatgaaggg ccttggaact gatgaagata 480

ctctaattga gattttggca tcaagaacta acaaagaaat cagagacatt aacagggtct 540

acagagagga actgaagaga gatctggcca aagacataac ctcagacaca tctggagatt 600

ttcggaacgc tttgctttct cttgctaagg gtgaccgatc tgaggacttt ggtgtgaatg 660

aagacttggc tgattcagat gccagggcct tgtatgaagc aggagaaagg agaaagggga 720

cagacgtaaa cgtgttcaat accatcctta ccaccagaag ctatccacaa cttcgcagag 780

tgtttcagaa atacaccaag tacagtaagc atgacatgaa caaagttctg gacctggagt 840

tgaaaggtga cattgagaaa tgcctcacag ctatcgtgaa gtgcgccaca agcaaaccag 900

ctttctttgc agagaagctt catcaagcca tgaaaggtgt tggaactcgc cataaggcat 960

tgatcaggat tatggtttcc cgttctgaaa ttgacatgaa tgatatcaaa gcattctatc 1020

agaagatgta tggtatctcc ctttgccaag ccatcctgga tgaaaccaaa ggagattatg 1080

agaaaatcct ggtggctctt tgtggaggaa actaaacatt cccttgatgg tctcaagcta 1140

tgatcagaag actttaatta tatattttca tcctataagc ttaaatagga aagtttcttc 1200

aacaggatta cagtgtagct acctacatgc tgaaaaatat agcctttaaa tcatttttat 1260

attataactc tgtataatag agataagtcc atttttaaa aatgttttcc ccaaaccata 1320

aaaccctata caagttgttc tagtaacaat acatgagaaa gatgtctatg tagctgaaaa 1380

taaaatgacg tcacaagac 1399

<210> 213
<211> 346
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 213

Met Ala Met Val Ser Glu Phe Leu Lys Gln Ala Trp Phe Ile Glu Asn
1 5 10 15

Glu Glu Gln Glu Tyr Val Gln Thr Val Lys Ser Ser Lys Gly Gly Pro
20 25 30

Gly Ser Ala Val Ser Pro Tyr Pro Thr Phe Asn Pro Ser Ser Asp Val
35 40 45

Ala Ala Leu His Lys Ala Ile Met Val Lys Gly Val Asp Glu Ala Thr
50 55 60

Ile Ile Asp Ile Leu Thr Lys Arg Asn Asn Ala Gln Arg Gln Gln Ile
65 70 75 80

Lys Ala Ala Tyr Leu Gln Glu Thr Gly Lys Pro Leu Asp Glu Thr Leu
85 90 95

Lys Lys Ala Leu Thr Gly His Leu Glu Glu Val Val Leu Ala Leu Leu
100 105 110

Lys Thr Pro Ala Gln Phe Asp Ala Asp Glu Leu Arg Ala Ala Met Lys
115 120 125

Gly Leu Gly Thr Asp Glu Asp Thr Leu Ile Glu Ile Leu Ala Ser Arg
130 135 140

Thr Asn Lys Glu Ile Arg Asp Ile Asn Arg Val Tyr Arg Glu Glu Leu
145 150 155 160

Lys Arg Asp Leu Ala Lys Asp Ile Thr Ser Asp Thr Ser Gly Asp Phe
165 170 175

Arg Asn Ala Leu Leu Ser Leu Ala Lys Gly Asp Arg Ser Glu Asp Phe
180 185 190

Gly Val Asn Glu Asp Leu Ala Asp Ser Asp Ala Arg Ala Leu Tyr Glu
195 200 205

Ala Gly Glu Arg Arg Lys Gly Thr Asp Val Asn Val Phe Asn Thr Ile
210 215 220

Leu Thr Thr Arg Ser Tyr Pro Gln Leu Arg Arg Val Phe Gln Lys Tyr
225 230 235 240

Thr Lys Tyr Ser Lys His Asp Met Asn Lys Val Leu Asp Leu Glu Leu
245 250 255

Lys Gly Asp Ile Glu Lys Cys Leu Thr Ala Ile Val Lys Cys Ala Thr
260 265 270

Ser Lys Pro Ala Phe Phe Ala Glu Lys Leu His Gln Ala Met Lys Gly
275 280 285

Val Gly Thr Arg His Lys Ala Leu Ile Arg Ile Met Val Ser Arg Ser
290 295 300

Glu Ile Asp Met Asn Asp Ile Lys Ala Phe Tyr Gln Lys Met Tyr Gly
305 310 315 320

Ile Ser Leu Cys Gln Ala Ile Leu Asp Glu Thr Lys Gly Asp Tyr Glu
325 330 335

Lys Ile Leu Val Ala Leu Cys Gly Gly Asn
340 345

<210> 214
<211> 3080
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 214
cactggcttc aggagctgaa taccctccca ggcacacaca ggtgggacac aaataagggt 60

tttggaacca ctattttctc atcacgacag caacttaaaa tgcctgggaa gatggtcgtg 120

atccttggag cctcaaatat actttggata atgtttgcag cttctcaagc ttttaaaatc 180

gagaccaccc cagaatctag atatcttgct cagattggtg actccgtctc attgacttgc 240

agcaccacag gctgtgagtc cccatttttc tcttggagaa cccagataga tagtccactg 300

aatgggaagg tgacgaatga ggggaccaca tctacgctga caatgaatcc tgttagtttt 360

gggaacgaac actcttacct gtgcacagca acttgtgaat ctaggaaatt ggaaaaagga 420

atccaggtgg agatctactc ttttcctaag gatccagaga ttcatttgag tggccctctg 480

gaggctggga agccgatcac agtcaagtgt tcagttgctg atgtataccc atttgacagg 540

ctggagatag acttactgaa aggagatcat ctcatgaaga gtcaggaatt tctggaggat 600

gcagacagga agtccctgga aaccaagagt ttggaagtaa cctttactcc tgtcattgag 660

gatattggaa aagttcttgt ttgccgagct aaattacaca ttgatgaaat ggattctgtg 720

cccacagtaa ggcaggctgt aaaagaattg caagtctaca tatcacccaa gaatacagtt 780

atttctgtga atccatccac aaagctgcaa gaaggtggct ctgtgaccat gacctgttcc 840

agcgagggtc taccagctcc agagattttc tggagtaaga aattagataa tgggaatcta 900

cagcaccttt ctggaaatgc aactctcacc ttaattgcta tgaggatgga agattctgga 960

atttatgtgt gtgaaggagt taatttgatt gggaaaaaca gaaaagaggt ggaattaatt 1020

gttcaagaga aaccatttac tgttgagatc tcccctggac cccggattgc tgctcagatt 1080

ggagactcag tcatgttgac atgtagtgtc atgggctgtg aatccccatc tttctcctgg 1140

agaacccaga tagacagccc tctgagcggg aaggtgagga gtgaggggac caattccacg 1200

ctgaccctga gccctgtgag ttttgagaac gaacactctt atctgtgcac agtgacttgt 1260

ggacataaga aactggaaaa gggaatccag gtggagctct actcattccc tagagatcca 1320

gaaatcgaga tgagtggtgg cctcgtgaat gggagctctg tcactgtaag ctgcaaggtt 1380

cctagcgtgt acccccttga ccggctggag attgaattac ttaaggggga gactattctg 1440

gagaatatag agtttttgga ggatacggat atgaaatctc tagagaacaa aagtttggaa 1500

atgaccttca tccctaccat tgaagatact ggaaaagctc ttgtttgtca ggctaagtta 1560

catattgatg acatggaatt cgaacccaaa caaaggcaga gtacgcaaac actttatgtc 1620

aatgttgccc ccagagatac aaccgtcttg gtcagccctt cctccatcct ggaggaaggc 1680

agttctgtga atatgacatg cttgagccag ggctttcctg ctccgaaaat cctgtggagc 1740

aggcagctcc ctaacgggga gctacagcct ctttctgaga atgcaactct caccttaatt 1800

tctacaaaaa tggaagattc tggggtttat ttatgtgaag gaattaacca ggctggaaga 1860

agcagaaagg aagtggaatt aattatccaa gttactccaa aagacataaa acttacagct 1920

tttccttctg agagtgtcaa agaaggagac actgtcatca tctcttgtac atgtggaaat 1980

gttccagaaa catggataat cctgaagaaa aaagcggaga caggagacac agtactaaaa 2040

tctatagatg gcgcctatac catccgaaag gcccagttga aggatgcggg agtatatgaa 2100

tgtgaatcta aaaacaaagt tggctcacaa ttaagaagtt taacacttga tgttcaagga 2160

agagaaaaca acaaagacta tttttctcct gagcttctcg tgctctattt tgcatcctcc 2220

ttaataatac ctgccattgg aatgataatt tactttgcaa gaaaagccaa catgaagggg 2280

tcatatagtc ttgtagaagc acagaaatca aaagtgtagc taatgcttga tatgttcaac 2340

tggagacact atttatctgt gcaaatcctt gatactgctc atcattcctt gagaaaaaca 2400

atgagctgag aggcagactt ccctgaatgt attgaacttg gaaagaaatg cccatctatg 2460

tcccttgctg tgagcaagaa gtcaaagtaa aacttgctgc ctgaagaaca gtaactgcca 2520

tcaagatgag agaactggag gagttccttg atctgtatat acaataacat aatttgtaca 2580

tatgtaaaat aaaattatgc catagcaaga ttgcttaaaa tagcaacact ctatatttag 2640

attgttaaaa taactagtgt tgcttggact attataattt aatgcatgtt aggaaaattt 2700

cacattaata tttgctgaca gctgaccttt gtcatctttc ttctatttta ttccctttca 2760

caaaatttta ttcctatata gtttattgac aataatttca ggttttgtaa agatgccggg 2820

ttttatattt ttatagacaa ataataagca aagggagcac tgggttgact ttcaggtact 2880

aaatacctca acctatggta taatggttga ctgggtttct ctgtatagta ctggcatggt 2940

acggagatgt ttcacgaagt ttgttcatca gactcctgtg caactttccc aatgtggcct 3000

aaaaatgcaa cttcttttta ttttcttttg taaatgttta ggtttttttg tatagtaaag 3060

tgataatttc tggaattaaa 3080

<210> 215
<211> 739
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 215

Met Pro Gly Lys Met Val Val Ile Leu Gly Ala Ser Asn Ile Leu Trp
1 5 10 15

Ile Met Phe Ala Ala Ser Gln Ala Phe Lys Ile Glu Thr Thr Pro Glu
20 25 30

Ser Arg Tyr Leu Ala Gln Ile Gly Asp Ser Val Ser Leu Thr Cys Ser
35 40 45

Thr Thr Gly Cys Glu Ser Pro Phe Phe Ser Trp Arg Thr Gln Ile Asp
50 55 60

Ser Pro Leu Asn Gly Lys Val Thr Asn Glu Gly Thr Thr Ser Thr Leu
65 70 75 80

Thr Met Asn Pro Val Ser Phe Gly Asn Glu His Ser Tyr Leu Cys Thr
85 90 95

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

Tyr Ser Phe Pro Lys Asp Pro Glu Ile His Leu Ser Gly Pro Leu Glu
115 120 125

Ala Gly Lys Pro Ile Thr Val Lys Cys Ser Val Ala Asp Val Tyr Pro
130 135 140

Phe Asp Arg Leu Glu Ile Asp Leu Leu Lys Gly Asp His Leu Met Lys
145 150 155 160

Ser Gln Glu Phe Leu Glu Asp Ala Asp Arg Lys Ser Leu Glu Thr Lys
165 170 175

Ser Leu Glu Val Thr Phe Thr Pro Val Ile Glu Asp Ile Gly Lys Val
180 185 190

Leu Val Cys Arg Ala Lys Leu His Ile Asp Glu Met Asp Ser Val Pro
195 200 205

Thr Val Arg Gln Ala Val Lys Glu Leu Gln Val Tyr Ile Ser Pro Lys
210 215 220

Asn Thr Val Ile Ser Val Asn Pro Ser Thr Lys Leu Gln Glu Gly Gly
225 230 235 240

Ser Val Thr Met Thr Cys Ser Ser Glu Gly Leu Pro Ala Pro Glu Ile
245 250 255

Phe Trp Ser Lys Lys Leu Asp Asn Gly Asn Leu Gln His Leu Ser Gly
260 265 270

Asn Ala Thr Leu Thr Leu Ile Ala Met Arg Met Glu Asp Ser Gly Ile
275 280 285

Tyr Val Cys Glu Gly Val Asn Leu Ile Gly Lys Asn Arg Lys Glu Val
290 295 300

Glu Leu Ile Val Gln Glu Lys Pro Phe Thr Val Glu Ile Ser Pro Gly
305 310 315 320

Pro Arg Ile Ala Ala Gln Ile Gly Asp Ser Val Met Leu Thr Cys Ser
325 330 335

Val Met Gly Cys Glu Ser Pro Ser Phe Ser Trp Arg Thr Gln Ile Asp
340 345 350

Ser Pro Leu Ser Gly Lys Val Arg Ser Glu Gly Thr Asn Ser Thr Leu
355 360 365

Thr Leu Ser Pro Val Ser Phe Glu Asn Glu His Ser Tyr Leu Cys Thr
370 375 380

Val Thr Cys Gly His Lys Lys Leu Glu Lys Gly Ile Gln Val Glu Leu
385 390 395 400

Tyr Ser Phe Pro Arg Asp Pro Glu Ile Glu Met Ser Gly Gly Leu Val
405 410 415

Asn Gly Ser Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Val Pro Ser Val Tyr Pro
420 425 430

Leu Asp Arg Leu Glu Ile Glu Leu Leu Lys Gly Glu Thr Ile Leu Glu
435 440 445

Asn Ile Glu Phe Leu Glu Asp Thr Asp Met Lys Ser Leu Glu Asn Lys
450 455 460

Ser Leu Glu Met Thr Phe Ile Pro Thr Ile Glu Asp Thr Gly Lys Ala
465 470 475 480

Leu Val Cys Gln Ala Lys Leu His Ile Asp Asp Met Glu Phe Glu Pro
485 490 495

Lys Gln Arg Gln Ser Thr Gln Thr Leu Tyr Val Asn Val Ala Pro Arg
500 505 510

Asp Thr Thr Val Leu Val Ser Pro Ser Ser Ile Leu Glu Glu Gly Ser
515 520 525

Ser Val Asn Met Thr Cys Leu Ser Gln Gly Phe Pro Ala Pro Lys Ile
530 535 540

Leu Trp Ser Arg Gln Leu Pro Asn Gly Glu Leu Gln Pro Leu Ser Glu
545 550 555 560

Asn Ala Thr Leu Thr Leu Ile Ser Thr Lys Met Glu Asp Ser Gly Val
565 570 575

Tyr Leu Cys Glu Gly Ile Asn Gln Ala Gly Arg Ser Arg Lys Glu Val
580 585 590

Glu Leu Ile Ile Gln Val Thr Pro Lys Asp Ile Lys Leu Thr Ala Phe
595 600 605

Pro Ser Glu Ser Val Lys Glu Gly Asp Thr Val Ile Ile Ser Cys Thr
610 615 620

Cys Gly Asn Val Pro Glu Thr Trp Ile Ile Leu Lys Lys Lys Ala Glu
625 630 635 640

Thr Gly Asp Thr Val Leu Lys Ser Ile Asp Gly Ala Tyr Thr Ile Arg
645 650 655

Lys Ala Gln Leu Lys Asp Ala Gly Val Tyr Glu Cys Glu Ser Lys Asn
660 665 670

Lys Val Gly Ser Gln Leu Arg Ser Leu Thr Leu Asp Val Gln Gly Arg
675 680 685

Glu Asn Asn Lys Asp Tyr Phe Ser Pro Glu Leu Leu Val Leu Tyr Phe
690 695 700

Ala Ser Ser Leu Ile Ile Pro Ala Ile Gly Met Ile Ile Tyr Phe Ala
705 710 715 720

Arg Lys Ala Asn Met Lys Gly Ser Tyr Ser Leu Val Glu Ala Gln Lys
725 730 735

Ser Lys Val

<210> 216
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Тяжелая цепь CDR1

<400> 216

Asp Asn Tyr Met His
1 5

<210> 217
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Тяжелая цепь CDR2

<400> 217

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 218
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Тяжелая цепь CDR3

<400> 218

Leu Ile Tyr Ala Gly Tyr Leu Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 219
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Легкая цепь CDR1

<400> 219

Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met His
1 5 10

<210> 220
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Легкая цепь CDR2

<400> 220

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 221
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Легкая цепь CDR3

<400> 221

Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 222
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Легкая цепь CDR1

<400> 222

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ser Val Ala
1 5 10

<210> 223
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Легкая цепь CDR2

<400> 223

Trp Thr Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 224
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Легкая цепь CDR3

<400> 224

Gln Gln Tyr Ser Leu Tyr Arg Ser
1 5

<210> 225
<211> 5

<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Тяжелая цепь CDR1

<400> 225

Thr Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 226
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Тяжелая цепь CDR2

<400> 226

Glu Ile His Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 227
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Тяжелая цепь CDR3

<400> 227

Leu Tyr Phe Gly Phe Pro Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 228
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Легкая цепь CDR1

<400> 228

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 229
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая последовательность: Легкая цепь CDR2

<400> 229

Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser
1 5

<210> 230
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Легкая цепь CDR3

<400> 230

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 231
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Тяжелая цепь CDR1

<400> 231

Ser Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 232
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность: Тяжелая цепь CDR2

<400> 232

Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 233
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

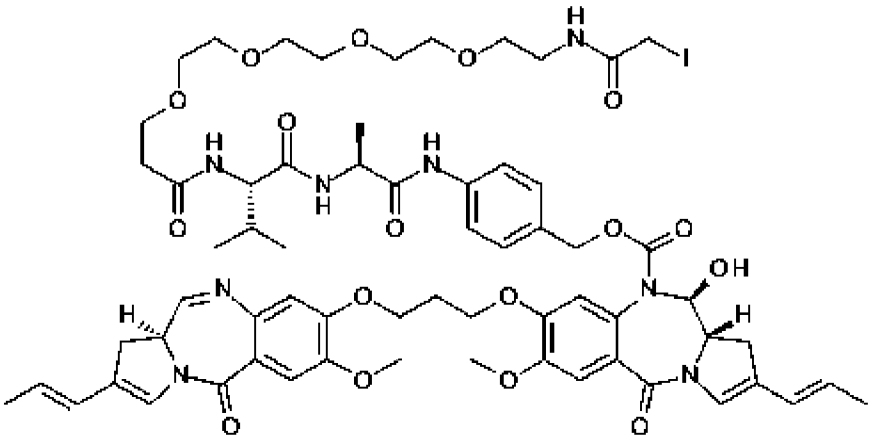
<220>
<223> Синтетическая последовательность: Тяжелая цепь CDR3

<400> 233

Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

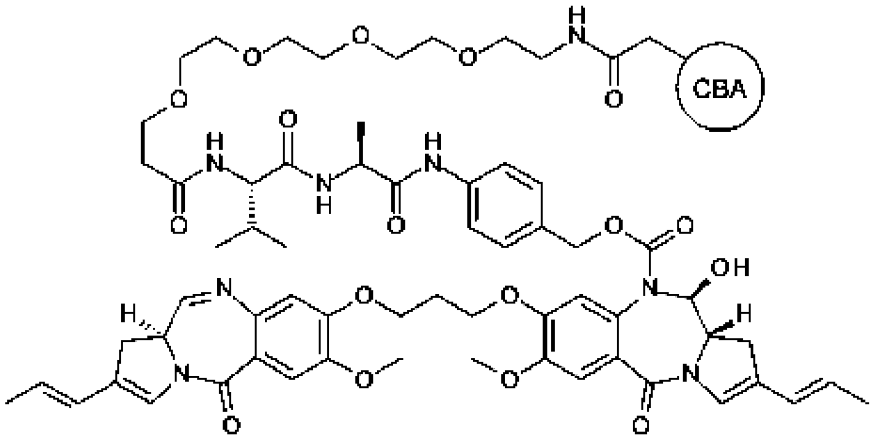
1. Соединение A:



A

или его соли или сольваты.

2. Конъюгат формулы ConjA:



ConjA

где CBA представляет собой антитело или активный фрагмента антитела, которые связываются с одним или более опухолеассоциированными антигенами.

3. Конъюгат по п. 2 отличающийся тем, что антитело или фрагмент антитела связываются с одним или более опухолеассоциированными антигенами, выбранными из (1)-(88):

(1) BMPR1B;

(2) E16;

(3) STEAP1;

(4) 0772P;

(5) MPF;

(6) Napi3b;

(7) Sema 5b;

(8) PSCA hlg;

(9) ETBR;

(10) MSG783;

(11) STEAP2;

(12) TrpM4;

(13) CRIPTO;

(14) CD21;

(15) CD79b;

(16) FcRH2;

(17) HER2;

(18) NCA;

(19) MDP;

(20) IL20R-альфа;

(21) Brevican;

(22) EphB2R;

(23) ASLG659;

(24) PSCA;

(25) GEDA;

(26) BAFF-R;

(27) CD22;

(28) CD79a;

(29) CXCR5;

(30) HLA-DOB;

(31) P2X5;

(32) CD72;

(33) LY64;

(34) FcRH1;

(35) IRTA2;

(36) TENB2;

(37) PSMA – FOLH1;

(38) SST;

(38,1) SSTR2;

(38,2) SSTR5;

(38,3) SSTR1;

(38,4)SSTR3;

(38,5) SSTR4;

(39) ITGAV;

(40) ITGB6;

(41) CEACAM5;

(42) MET;

(43) MUC1;

(44) CA9;

(45) EGFRvIII;

(46) CD33;

(47) CD19;

(48) IL2RA;

(49) AXL;

(50) CD30 - TNFRSF8;

(51) BCMA - TNFRSF17;

(52) CT Ags – CTA;

(53) CD174 (Lewis Y) - FUT3;

(54) CLEC14A;

(55) GRP78 – HSPA5;

(56) CD70;

(57) антигены, специфические в отношении стволовых клеток;

(58) ASG-5;

(59) ENPP3;

(60) PRR4;

(61) GCC – GUCY2C;

(62) Liv-1 – SLC39A6;

(63) 5T4;

(64) CD56 – NCMA1;

(65) CanAg;

(66) FOLR1;

(67) GPNMB;

(68) TIM-1 – HAVCR1;

(69) RG-1/мишень опухоли предстательной железы Миндин – Миндин/RG-1;

(70) B7-H4 – VTCN1;
(71) PTK7;
(72) CD37;
(73) CD138 – SDC1;
(74) CD74;
(75) Клаудины – CLs;
(76) EGFR;
(77) Her3;
(78) RON - MST1R;
(79) EPHA2;
(80) CD20 – MS4A1;
(81) Тенасцин С – TNC;
(82) FAP;
(83) DKK-1;
(84) CD52;
(85) CS1 - SLAMF7;
(86) Эндоглин – ENG;
(87) Аннексин А1 – ANXA1;
(88) V-CAM (CD106) - VCAM1.

4. Конъюгат по любому из п.п. 2 – 3, отличающийся тем, что антитело представляет собой модифицированное цистеином антитело.

5. Конъюгат по любому из п.п. 2 – 4, отличающийся тем, что нагрузка лекарственного средства соединением А на антитело составляет целое число от 1 до 8.

6. Конъюгат по п. 5, отличающийся тем, что нагрузка лекарственного средства составляет 1, 2, 3 или 4.

7. Композиция для применения в получении лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания, содержащая смесь конъюгатов по любому из п.п. 2 - 6, в которой средняя нагрузка лекарственного средства на антитело в указанной смеси соединений конъюгатов антитело-лекарственное средство составляет от 1 до 8.

8. Конъюгат по любому из п.п. 2 - 6 для применения в лечении пролиферативного заболевания .

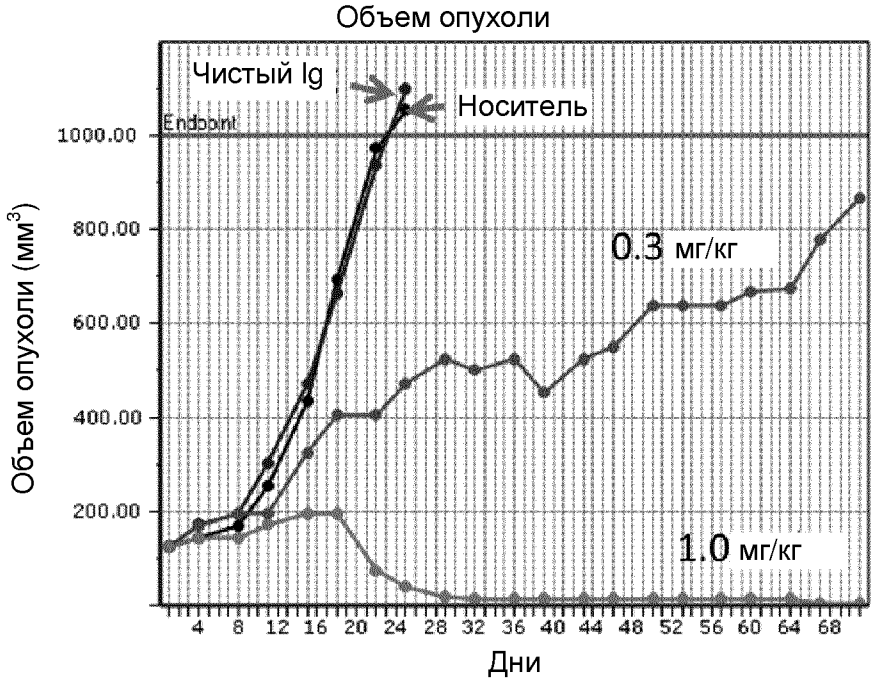
9. Конъюгат по любому из п.п. 2 - 6, для применения в получении лекарственного средства для лечения пролиферативного заболевания.

10. Конъюгат по п. 9, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой рак.

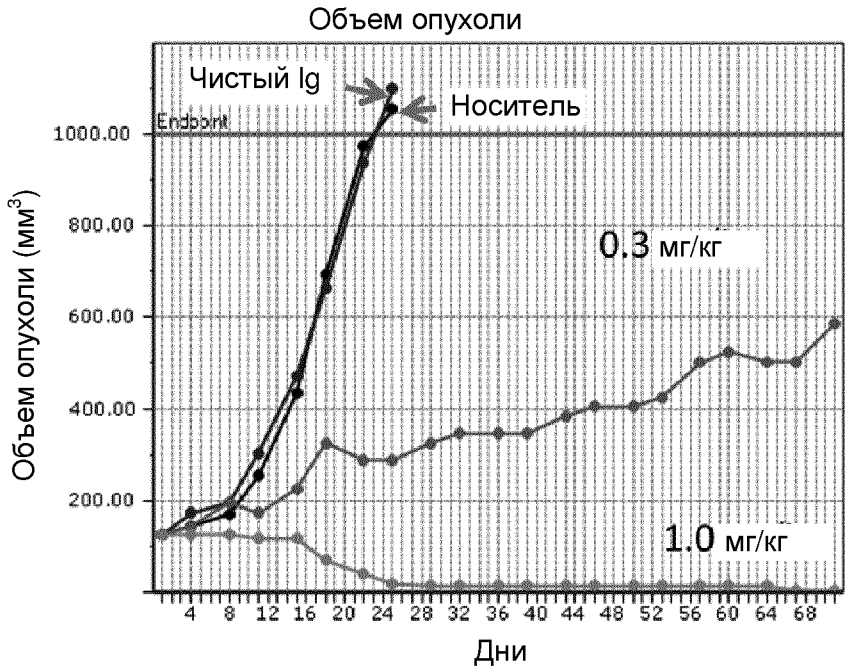
11. Фармацевтическая композиция для лечения пролиферативного заболевания, содержащая конъюгат по любому из п.п. 2 - 6 или композицию по п. 7 и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или вспомогательное вещество.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, дополнительно содержащая терапевтически эффективное количество химиотерапевтического агента.

13. Способ получения конъюгата по любому из п.п. 2 - 6, включающий стадию взаимодействия антитела или активного фрагмента антитела, которые связываются с одним или более опухолеассоциированными антигенами, с соединением А, определенным в п. 1.



Фигура 1



Фигура 2

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference RJW/FP6930309	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/EP2013/071236	International filing date *(day/month/year)* 11 October 2013 (11-10-2013)	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 12 October 2012 (12-10-2012)
Applicant SPIROGEN SARL		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.
2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)
3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)
4. With regard to the **title**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:
5. With regard to the **abstract**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority
6. With regard to the **drawings**,
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1
      [X] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/071236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/48 C07D519/00 C07D487/04
ADD. A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/130598 A1 (SPIROGEN LTD [GB]; HOWARD PHILIP WILSON [GB]; MASTERSON LUKE [GB]; TIB) 20 October 2011 (2011-10-20) cited in the application compound 80	1-18
Y	STEPHEN C. ALLEY ET AL: "Contribution of Linker Stability to the Activities of Anticancer Immunoconjugates", BIOCONJUGATE CHEMISTRY, vol. 19, no. 3, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 759-765, XP055037546, ISSN: 1043-1802, DOI: 10.1021/bc7004329 abstract and discussion	1-18

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 January 2014	23/01/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Schleifenbaum, A

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/071236

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/085251 A1 (SPIROGEN LTD [GB]; HOWARD PHILIP WILSON [GB]; GREGSON STEPHEN JOHN [GB) 15 September 2005 (2005-09-15) claim 11	1-18
X,P	WO 2013/053872 A1 (SPIROGEN SARL [CH]) 18 April 2013 (2013-04-18) example 6	1-18

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2013/071236

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-18(partially)

   Compound A (iodoacetamide), conjugates and uses

   ---

2. claims: 1-18(partially)

   Compound B (maleimide), conjugates and uses

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2013/071236

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011130598 A1	20-10-2011	AU 2011239507 A1	01-11-2012
		CA 2793890 A1	20-10-2011
		CN 102933236 A	13-02-2013
		CO 6630137 A2	01-03-2013
		CR 20120522 A	13-02-2013
		DK 2528625 T3	14-10-2013
		EA 201290727 A1	30-04-2013
		EP 2528625 A1	05-12-2012
		EP 2662095 A1	13-11-2013
		HR P20130953 T1	22-11-2013
		JP 2013523895 A	17-06-2013
		KR 20130040835 A	24-04-2013
		MA 34277 B1	01-06-2013
		PE 03422013 A1	20-04-2013
		PT 2528625 E	17-10-2013
		SG 184859 A1	29-11-2012
		SI 2528625 T1	29-11-2013
		TW 201139443 A	16-11-2011
		US 2011256157 A1	20-10-2011
		US 2013028917 A1	31-01-2013
		WO 2011130598 A1	20-10-2011
WO 2005085251 A1	15-09-2005	AT 542821 T	15-02-2012
		AU 2005219626 A1	15-09-2005
		CA 2558195 A1	15-09-2005
		DK 1720881 T3	11-02-2013
		DK 2270010 T3	14-05-2012
		EP 1720881 A1	15-11-2006
		EP 2270010 A1	05-01-2011
		ES 2381858 T3	01-06-2012
		ES 2398975 T3	25-03-2013
		JP 4909258 B2	04-04-2012
		JP 2007525535 A	06-09-2007
		JP 2011157367 A	18-08-2011
		PL 2270010 T3	31-07-2012
		PT 1720881 E	04-02-2013
		PT 2270010 E	12-03-2012
		SI 1720881 T1	30-04-2013
		SI 2270010 T1	31-05-2012
		US 2007173497 A1	26-07-2007
		WO 2005085251 A1	15-09-2005
WO 2013053872 A1	18-04-2013	NONE	