(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 034064 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.24

(21) Номер заявки
201690011

(22) Дата подачи заявки
2014.06.06

(51) Int. Cl. *C12N 15/82* (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
C07K 14/415 (2006.01)

(54) ГЕН УСТОЙЧИВОСТИ К РИЗОМАНИИ

(31) **10 2013 010 026.7**
(32) **2013.06.17**
(33) **DE**
(43) **2016.10.31**
(86) **PCT/DE2014/000310**
(87) **WO 2014/202044 2014.12.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КВС ЗААТ СЕ (DE)

(72) Изобретатель:
Тёрйек Отто, Борхардт Дитрих, Мехельке Вольфганг, Лайн Йенс Кристоф (DE)

(74) Представитель:
Емельянова В.А., Вашук Т.В., Королева С.В. (BY)

(56) GIDNER SARA ET AL.: "QTL mapping of BNYVV resistance from the WB41 source in sugar beet", GENOME, vol. 48cl, no. 2, April 2005 (2005-04), pages 279-285, XP009180707, ISSN: 0831-2796 cited in the application the whole document

LEIN JENS CHRISTOPH ET AL.: "Resistance gene analogues are clustered on chromosome 3 of sugar beet and cosegregate with QTL for rhizomania resistance", GENOME, vol. 50, no. 1, January 2007 (2007-01), pages 61-71, XP001526559, ISSN: 0831-2796 page 65, right-hand column, last paragraph - page 66, left-hand column

TIAN YANYAN ET AL.: "The absence of TIR-type resistance gene analogues in the sugar beet (Beta vulgaris L.) genome", JOURNAL OF MOLECULAR EVOLUTION, vol. 58, no. 1, January 2004 (2004-01), pages 40-53, XP002731101, ISSN: 0022-2844 figure 1

GRIMMER M.K. ET AL.: "An anchored linkage map for sugar beet based on AFLP, SNP and RAPD markers and QTL mapping of a new source of resistance to Beet necrotic yellow vein virus", THEORETICAL AND APPLIED GENETICS; INTERNATIONAL JOURNAL OF PLANT BREEDING RESEARCH, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 114, no. 7, 9 February 2007 (2007-02-09), pages 1151-1160, XP019510491, ISSN: 1432-2242, DOI: 10.1007/S00122-007-0507-3 the whole document

BUTORINA A.K. ET AL.: "Molecular genetic investigation of sugar beet (L.)", RUSSIAN JOURNAL OF GENETICS, NAUKA/INTERPERIODICA, MO, vol. 47, no. 10, 8 October 2011 (2011-10-08), pages 1141-1150, XP019962364, ISSN: 1608-3369, DOI: 10.1134/S102279541110005X page 1143, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 2

AMIRI R. ET AL.: "A new RAPD marker for beet necrotic yellow vein virus resistance gene in Beta vulgaris", BIOLOGIA PLANTARUM, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, DO, vol. 53, no. 1, 21 March 2009 (2009-03-21), pages 112-119, XP019670809, ISSN: 1573-8264 abstract

PAVLI OURANIA I. ET AL.: "Achievements and prospects in breeding for rhizomania resistance in sugar beet", FIELD CROPS RESEARCH, vol. 122, no. 3, June 2011 (2011-06), pages 165-172, XP002731102, ISSN: 0378-4290 the whole document

(57) Изобретение обеспечивает новую молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую полипептид, способный придавать устойчивость к патогену, в частности к вирусу некротического пожелтения жилок свеклы, растению, в частности растению рода Beta, в котором этот полипептид экспрессируется, а также предпочтительную молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую ген RZ-3 Beta maritima, их производные и гомологи. Другими аспектами настоящего изобретения являются векторы, трансгенные клетки растения, трансгенные растения, способы их получения, а также методы идентификации молекулы нуклеиновой кислоты, придающей устойчивость.

034064 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к молекуле нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид, способный придавать устойчивость к патогену, в частности к "вирусу некротического пожелтения жилок свеклы" (ВНПЖС), растению, в частности растению рода Beta, в котором этот полипептид экспрессируется. Изобретение также относится к полипептиду, способному придавать устойчивость к патогену, в частности к ВНПЖС, растению, в частности растению рода Beta, в котором этот полипептид экспрессируется и который кодируется молекулой нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению. Изобретение также относится к трансгенному растению, клетке растения, органу растения, ткани растения, части растения или семенам растения, содержащим молекулу нуклеиновой кислоты или ее части, а также к способам создания трансгенного растения или трансгенной клетки растения. Изобретение также касается методов детекции молекулы нуклеиновой кислоты, придающей устойчивость, и методов селекции растений или растительных клеток, которые содержат молекулу нуклеиновой кислоты, придающую устойчивость.

Предпосылки создания изобретения

Ризомания является наиболее экономически значимым заболеванием сахарной свеклы в мире. При заболевании растений ризоманией может теряться более 50% урожая сахарной свеклы. Возбудителем болезни, именуемой также "сумасшедшие корни", является "вирус некротического пожелтения жилок свеклы" (ВНПЖС). Переносчиком вируса является почвенный низший гриб Polymyxa betae. Заражение ВНПЖС проявляется через активный рост тонких корешков и боковых корней, образование мелких корнеплодов и снижение содержания сахара. У инфицированных растений наблюдается уменьшение потребления воды, поэтому такие растения более чувствительны к воздействию засухи. Заражение всего растения приводит к пожелтению жилок листа, образованию некротических поражений и желтой пятнистости листьев. Поскольку специальных средств борьбы с ризоманией, как и с другими вирусными заболеваниями, не существует, то потери можно предотвратить только путем возделывания устойчивых к болезни культур. В настоящее время проводятся интенсивные исследования с тремя главными генами устойчивости к ризомании: RZ-1 (называемым также "Holly-ген"), RZ-2 и RZ-3. Кроме этого, в литературе имеются данные и о других генах устойчивости к ризомании, но они менее потенциально значимы. Ген устойчивости RZ-1 уже введен в большинство скрещиваемых линий (через семена материнской и/или отцовской формы). Установлено, однако, что устойчивость, придаваемая RZ-1, является недостаточной в местностях особо сильного заражения или местностях с различными патотипами ВНПЖС (например, Sohi & Maleki, 2004). По этой причине недавно было высказано предложение объединить RZ-1, например, с RZ-2 или RZ-3. RZ-2 и RZ-3 происходят от Beta vulgaris subsp. maritima (WB42, WB41) и генетически картируются в одинаковом участке на хромосоме 3 генома сахарной свеклы, причем RZ-1 также картируется на хромосоме 3, но в месте южнее RZ-2 и RZ-3. Scholten и соавт. (1999) было обнаружено, что расстояние между главными генами RZ-1 и RZ-2 равно 20-25 cM. Gidner и соавт. (2005) установили более короткое расстояние между RZ-1 и RZ-2, равное 5 cM, но не смогли прийти к выводу о том, картируются ли RZ-2 и RZ-3 в одинаковом локусе. Schmidlin и соавт. (2008) были идентифицированы различным образом индуцированные гены путем анализа их экспрессии в пораженных растениях свеклы, но эти гены не соответствовали RZ-2 или RZ-3. В исследованиях Larson и соавт. (2008) методом MALDI-TOF масс-спектрометрии были детектированы некоторые ВНПЖС-индуцируемые белки в сахарной свекле, однако белки, кодируемые RZ-1, RZ-2 или RZ-3, ученые при этом не смогли идентифицировать. Кроме того, участок последовательности, особенно вокруг данного гена устойчивости, являлся повторяющимся, что особенно затрудняло разработку диагностических маркеров. До настоящего времени ни маркерные карты высокого разрешения, ни подтвержденные гены-кандидаты для указанных генов устойчивости к ризомании широкой публике недоступны. Более того, функциональная организация этих генов устойчивости, т.е. их генетическая структура, пока полностью не известна.

С целью получения растений, способных длительное время противостоять воздействию ризомании, и для исключения рисков потери устойчивости к ризомании ВНПЖС-изолятов, требуется постоянно идентифицировать новые гены устойчивости и пополнять ими генный пул возделываемых сельскохозяйственных культур, например сахарной свеклы.

Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение создано на основании описанного выше предшествующего уровня техники. Одним из объектов настоящего изобретения является молекула нуклеиновой кислоты и/или полипептид, способные придавать устойчивость к ризомании растению. Еще одним объектом настоящего изобретения является трансгенное растение, устойчивое к ризомании, и способ его создания. Другими объектами настоящего изобретения являются способы разработки и использования молекулярных маркеров, эффективных против ризомании, и создания новых устойчивых линий растений.

Варианты осуществления настоящего изобретения, обеспечивающие достижение этих целей, основываются на тонком генетическом картировании, идентификации, выделении и характеристике гена, происходящего от донорной Beta vulgaris subsp. maritima и кодирующего белок или полипептид, способный придавать устойчивость к патогену растению, в котором этот полипептид экспрессируется.

Следующие термины, используемые в данной заявке, имеют значения, приведенные ниже.

Термин "приблизительно" в связи с определением длины нуклеотидной последовательности озна-

чает разброс в ±200 пар оснований, предпочтительно в ±100 пар оснований и более предпочтительно в ±50 пар оснований.

"Растение рода Beta" относится к семейству амарантовых (Amaranthaceae). Эти растения включают растения видов Beta macrocarpa, Beta vulgaris, Beta lomatogona, Beta macrorhiza, Beta corolliflora, Beta trigyna и Beta nana. Растение вида Beta vulgaris является, в частности, растением подвидов Beta vulgaris subsp. maritima (свекла обыкновенная морская) или Beta vulgaris subsp. vulgaris. Они включают, например, Beta vulgaris subsp. vulgaris var. altissima (сахарная свекла в более узком смысле), Beta vulgaris ssp. vulgaris var. vulgaris (мангольд), Beta vulgaris ssp. vulgaris var. conditive (столовая свекла), Beta vulgaris ssp. vulgaris var. crassa/alba (кормовая свекла).

Термин "гибридизировать" или "гибридизация" следует понимать как означающий процесс присоединения одноцепочечной молекулы нуклеиновой кислоты к цепи нуклеиновой кислоты, которая является строго комплементарной, т.е. образует пары оснований. Стандартные методы гибридизации описаны, например, Sambrook и соавт. (2001). Это означает, что предпочтительно по меньшей мере 60%, более предпочтительно по меньшей мере 65, 70, 75, 80 или 85%, наиболее предпочтительно 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% оснований молекулы нуклеиновой кислоты спариваются с основаниями нуклеиновой кислоты строго комплементарной цепи. Возможность такого отжига зависит от жесткости условий гибридизации. Термин "жесткость" относится к условиям гибридизации. Таким образом, условия высокой жесткости гибридизации задаются в тех случаях, когда спаривание оснований является трудным, а условия низкой жесткости гибридизации задаются в случаях, когда спаривание оснований является легким. Например, жесткость условий гибридизации зависит от концентрации солей или ионной силы и от температуры. В целом, жесткость можно повышать повышением температуры гибридизации и/или понижением содержания солей. "Условия жесткой гибридизации" следует понимать как означающие условия, в которых гибридизация происходит только между преимущественно гомологичными молекулами нуклеиновых кислот. Используемый здесь термин "условия гибридизации" относится не только к условиям, превалирующим во время непосредственного присоединения нуклеиновых кислот, но также к условиям, превалирующим во время последующих этапов отмывки. Например, условиями жесткой гибридизации являются условия, при которых преимущественно гибридизуются только те молекулы нуклеиновых кислот, которые предпочтительно имеют по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или по меньшей мере 90%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательностей. Примером условий жесткой гибридизации являются гибридизация в 4×SSC при 65°C и последующая многократная отмывка в 0,1×SSC при 65°C в целом в течение 1 ч. Используемый здесь термин "условия жесткой гибридизации" может также означать гибридизацию при 68°C в 0,25M фосфата натрия, pH 7,2, 7% SDS, 1 мМ EDTA и 1% BSA в течение 16 ч и последующую двукратную отмывку в 2×SSC и 0,1% SDS при 68°C. Предпочтительно, чтобы гибридизация осуществлялась в жестких условиях.

Термин "выделенная молекула нуклеиновой кислоты" следует понимать как означающий молекулу нуклеиновой кислоты, выделяемую из ее естественного или исходного состояния. Термин также относится к молекуле нуклеиновой кислоты, получаемой синтетическим путем. Термин "выделенный полипептид" следует понимать как означающий полипептид, выделяемый из его естественного или исходного состояния. Термин также относится к полипептиду, получаемому синтетическим путем.

"Молекулярный маркер" представляет собой нуклеиновую кислоту, существующую в растительной популяции в полиморфной форме. Такой маркер позволяет детектировать и дифференцировать различные аллельные состояния (аллели). Например, известными методами анализа для этих целей являются RFLP, AFLP, SNP, SSR или KASP. Термин "молекулярный маркер" относится к нуклеотидным последовательностям, являющимся комплементарными, либо, по меньшей мере, строго комплементарными или гомологичными геномным последовательностям, например, нуклеиновых кислот, используемых в качестве зондов или праймеров. Маркеры, характеризующие полиморфизмы, можно детектировать с помощью хорошо разработанных методов. Примерами таких методов являются амплификация специфических последовательностей на основе ПЦР, детекция "полиморфизмов длин рестрикционных фрагментов" (RFLPs), детекция полинуклеотидных полиморфизмов с помощью "аллель-специфической гибридизации" (ASH), детекция амплифицированных вариабельных последовательностей растительного генома, детекция "самоподдерживающейся репликации последовательности", детекция "простых повторяющихся последовательностей" (SSRs), детекция "простых нуклеотидных полиморфизмов" (SNPs) или детекция "полиморфизмов длин амплифицированных фрагментов" (ALFPs). Помимо этого, известными методами являются также детекция "экспрессированных секвенсных ярлыков"(ESTs) и SSR-маркеров, получаемых из EST-последовательностей, и "случайно амплифицированной полиморфной ДНК" (RAPD).

Термин "промотор" означает нетранслируемую регуляторную последовательность ДНК, обычно вверх по течению от кодирующего участка, которая содержит точку связывания для РНК-полимеразы и инициирует транскрипцию ДНК.

Термин "патоген" означает организм, который при взаимодействии с растением вызывает симптомы заболевания одного или нескольких органов этого растения. Примерами таких патогенов являются

организмы животного происхождения, грибковые, бактериальные, вирусные организмы или оомицеты.

Термин "патогенное заражение" следует понимать как означающий самый ранний момент взаимодействия патогена с тканью растения-хозяина. Например, в случае заражения вирусным патогеном ВНПЖС его переносчиком является почвенный низший гриб Polymyxa betae. Polymyxa образует споры, которые могут сохраняться в почве многие десятилетия. В этих спорах живут и вирусы. Когда эти спящие споры начинают прорастать с образованием подвижных зооспор, вирусы могут проникать через эти споры в клетки ткани растения-хозяина и взаимодействовать таким образом с этим хозяином (Esser, 2000).

"Органы" растения означают, например, листья, побег, стебель, корни, гипокотиль, вегетативные почки, меристемы, зародыши, пыльники, семязачатки или плоды. "Части" растения означают комбинацию ряда органов, например цветка и семян, либо часть органа, например поперечный разрез стебля. Например, "ткани" растения представляют собой каллусную, запасающую, меристемную ткани, ткань листьев, стебля, корня, опухолевую ткань растения или репродуктивную ткань. "Клетки" растения следует понимать как означающие выделенные клетки с наличием клеточной стенки или их агрегаты либо протопласты.

Термин "устойчивость" следует понимать как употребляющийся в самом широком смысле и обеспечивающий уровень защиты от задержки развития болезни до ее полного подавления. Примером патогена, представляющим интерес для данного контекста, является вирус некротического пожелтения жилок свеклы (ВНПЖС). Устойчивая клетка растения или устойчивое растение по настоящему изобретению предпочтительно обеспечивают устойчивость к ВНПЖС. Устойчивость к патогену следует понимать соответственно как устойчивость к болезни, вызываемой этим патогеном, например устойчивость к ВНПЖС и устойчивость к ризомании.

Используемый здесь термин "трансгенное растение" относится к растению, в геном которого внедрена по меньшей мере одна нуклеиновая кислота. В данном случае это может быть гетерологичная нуклеиновая кислота. Предпочтительно, чтобы внедрение нуклеиновой кислоты было стабильным. Это означает, что внедренная нуклеиновая кислота должна быть стабильно закреплена в растении, могла бы экспрессироваться и стабильно передаваться потомкам.

В настоящей заявке раскрывается молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид, способный придавать устойчивость к вирусу некротического пожелтения жилок свеклы (ВНПЖС) растению рода Beta, в котором экспрессируется указанный полипептид. Молекула нуклеиновой кислоты содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из

a) нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид, имеющий аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3,

b) нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1,

c) нуклеотидной последовательности, которая в жестких условиях гибридизуется с последовательностью комплементарной любой из последовательностей, приведенных в (a) или (b),

d) нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 60% идентична SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3 или аминокислотной последовательности полипептида, кодируемого SEQ ID NO: 1,

e) нуклеотидной последовательности, кодирующей по меньшей мере один нуклеотид-связывающий домен (NBS), соответствующий аминокислотам 168-227 из SEQ ID NO: 2 или соответствующий аминокислотам 182-241 из SEQ ID NO: 3, по меньшей мере один лейцин-богатый домен (LRR), соответствующий аминокислотам 591-613 из SEQ ID NO: 2 или соответствующий аминокислотам 605-627 из SEQ ID NO: 3, и по меньшей мере один внутренний повторяющийся домен (IR), соответствующий аминокислотам 1013-1071 из SEQ ID NO: 2 или соответствующий аминокислотам 1027-1086 из SEQ ID NO: 3, где нуклеотидная последовательность содержит по меньшей мере один полиморфизм согласно фиг. 1, 2 и/или 3.

Молекула нуклеиновой кислоты может быть выделенной молекулой нуклеиновой кислоты. Предпочтительно, чтобы она представляла собой ДНК, наиболее предпочтительно кДНК (кодирующую ДНК). Полипептид, кодируемый молекулой нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, предпочтительно придает устойчивость к вирусному патогену "вирус некротического пожелтения жилок свеклы" (ВНПЖС), который вызывает заболевание растений ризоманией. Кроме того, полипептид, кодируемый молекулой нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, придает устойчивость к патогену, в частности, растению рода Beta. Это растение предпочтительно является растением вида Beta vulgaris, наиболее предпочтительно растением подвида Beta vulgaris subsp. maritima или Beta vulgaris subsp. vulgaris, которые, например, включают такие культуры, как сахарная свекла, столовая свекла, кормовая свекла, листовая свекла, мангольд.

Согласно варианту осуществления изобретения молекула нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению содержит нуклеотидную последовательность в соответствии с (a). Аминокислотная последовательность согласно SEQ ID NO: 2 кодируемого полипептида и/или согласно SEQ ID NO: 3 кодируемого полипептида представляет собой белок устойчивости гена RZ-3. В данном случае белок устойчивости принадлежит к семейству NBS-LRR генов, характеризующемуся определенным структурным моти-

вом. Общая структура таких белков устойчивости в растениях хорошо изучена (Martin и соавт., 2003). Однако принципы формирования структуры, в частности домена, известного как LLR-домен, являющегося потенциальным доменом для идентификации большинства неизвестных эффекторов патогенов, представляются делом обозримого будущего. Следовательно, идентификация гена или белка, придающего устойчивость к ВНПЖС только на основании известных структурных мотивов, не представляется возможной. Ген устойчивости RZ-3 был идентифицирован в процессе клонирования на основе картирования. Этот процесс требовал интенсивного генетического картирования и тонкого картирования целевой области, в которой, как изначально предполагалось, находился ген устойчивости RZ-3. Далее следует более детальное описание проведенных исследований.

Идентифицированный белок устойчивости относится к NBS-LRR классу и содержит нуклеотид-связывающий домен (NBS, также известный как NB-ARC) (нуклеотид-связывающий адаптер, общий для APAF-1, R-белков и CED-4), соответствующий аминокислотам 168-227 из SEQ ID NO: 2 или соответствующий аминокислотам 182-241 из SEQ ID NO: 3, лейцин-богатый домен (LRR), соответствующий аминокислотам 591-613 из SEQ ID NO: 2 или соответствующий аминокислотам 605-627 из SEQ ID NO: 3, и/или по меньшей мере один внутренний повторяющийся домен (IR, домен внутренних повторов), соответствующий аминокислотам 1013-1071 из SEQ ID NO: 2 или соответствующий аминокислотам 1027-1086 из SEQ ID NO: 3. NBS-домен кодируется нуклеотидами 2019-2882 из SEQ ID NO: 1, LRR-домен кодируется нуклеотидами 3288-3356 из SEQ ID NO: 1, и IR-домен кодируется нуклеотидами 4554-4871 из SEQ ID NO: 1. NB-ARC-домен является центральным нуклеотид-связывающим доменом. По всей вероятности, он является функциональным доменом АТФазы, который предположительно регулирует активность белка устойчивости. NB-ARC-домен состоит из трех поддоменов: NB, ARC1 и ARC2. Характерными мотивами NB-ARC-доменов являются APAF-1 (апоптотический протеаза-активирующий фактор-1), который предположительно отвечает за реакцию гиперчувствительности, hhGRExE, Walker-A- или P-петля, Walker-B, GxP, RNBS-A- D и MHD (Ooijen и соавт., 2008). Некоторые из указанных мотивов уже можно идентифицировать.

Согласно варианту осуществления изобретения молекула нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению содержит нуклеотидную последовательность в соответствии с (b). Эта нуклеотидная последовательность содержит кодирующие последовательности ДНК согласно SEQ ID NO: 1, которые кодируют аминокислотные последовательности согласно SEQ ID NO: 2 и 3.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящего изобретения молекула нуклеиновой кислоты содержит нуклеотидную последовательность в соответствии с (d). Эта нуклеотидная последовательность кодирует полипептид, представляющий собой производное полипептида, кодируемого нуклеотидной последовательностью в соответствии с (a) или (b). Производное полипептида представляет собой производную аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере одну замену, делецию или добавление одной или нескольких аминокислот, при этом функциональность кодируемого полипептида/белка сохраняется. В случае, когда происходит замена одной аминокислоты другой, имеющей те же, эквивалентные или сходные физико-химические свойства, говорят о "консервативном обмене" или "полуконсервативном обмене". Примерами физико-химических свойств аминокислоты являются гидрофобность или заряд. Специалисту в данной области известно, какая из замен аминокислоты представляет собой консервативный обмен или полуконсервативный обмен. Кроме того, общеизвестные знания в данной области позволяют специалисту распознавать, идентифицировать и детектировать делеции и добавления аминокислот, наносящие вред функциональности белка устойчивости RZ-3, а также места, в которых они могут происходить. Специалисту в данной области известно, что в случае использования NBS-LRR-белка для модификаций аминокислотной последовательности (замен, делеций или добавлений одной или нескольких аминокислот) функциональность вышеуказанных доменов должна сохраняться и, в частности, поэтому в этих доменах возможны только ограниченные модификации указанного типа. Таким образом, нуклеотидная последовательность согласно данному варианту осуществления настоящего изобретения будет кодировать производное или производную аминокислотную последовательность только в том случае, если эта нуклеотидная последовательность будет по меньшей мере на 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 92, 94, 96, 97, 98, 99% гомологичной или идентичной нуклеотидной последовательности в соответствии с (a) или (b). Такие нуклеотидные последовательности, кодирующие производное или производную аминокислотную последовательность, предпочтительно могут образовываться как напрямую, так и косвенно (например, через этапы амплификации или репликации) от стартовой нуклеотидной последовательности, соответствующей по всей длине или, по меньшей мере частично, последовательности SEQ ID NO: 1 или другой раскрытой здесь последовательности.

Согласно варианту осуществления изобретения молекула нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению содержит нуклеотидную последовательность в соответствии с (e). Эта нуклеотидная последовательность кодирует полипептид, имеющий аминокислотную последовательность по меньшей мере на 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 92, 94, 96, 97, 98, 99% идентичную аминокислотной последовательности, кодируемой нуклеотидной последовательностью в соответствии с (a) или (b).

Согласно еще одному аспекту изобретение относится к вектору, содержащему молекулу нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению. Вектор может быть плазмидой, космидой, фагом или экспрес-

сирующим вектором, трансформационным вектором, шаттл-вектором или клонирующим вектором. Он может быть двухцепочечным или одноцепочечным, линейным или кольцевым и может трансформировать прокариотического или эукариотического хозяина либо путем внедрения в его геном, либо путем экстрахромосомной перестройки. Молекула нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению предпочтительно оперативно связывается в экспрессирующем векторе с одной или несколькими регуляторными последовательностями, обеспечивающими транскрипцию и не обязательно экспрессию в прокариотической или эукариотической клетке-хозяине. Например, молекула нуклеиновой кислоты находится под контролем подходящего промотора или терминатора. Подходящими промоторами могут быть конститутивно индуцируемые промоторы (например, 35S промотор вируса мозаики цветной капусты (Odell и соавт., 1985), наиболее подходящими являются патоген-индуцируемые промоторы (например, PR1 промотор петрушки (Rushton и соавт., 1996). Наиболее подходящими патоген-индуцируемыми промоторами являются синтетические или химерные промоторы, которые не встречаются в природе, составляются из ряда элементов и содержат минимальный промотор, а также имеют вверх по течению от минимального промотора по меньшей мере один цис-регуляторный элемент, служащий точкой связывания специальных факторов транскрипции. Химерные промоторы конструируются в зависимости от желаемых результатов и индуцируются или подавляются различными факторами. Примеры таких промоторов описаны в публикациях международных патентных заявок WO 00/29592, WO 2007/147395 и WO 2013/091612. Примером подходящего терминатора является nos терминатор (Depicker и соавт., 1982).

Кроме векторов, указанных выше, настоящее изобретение также обеспечивает метод встраивания таких векторов в клетку-хозяина. Например, вектор может встраиваться путем конъюгации, мобилизации, биолистической трансформации, трансформации агробактериями, трансфекции, трансдукции, вакуумной инфильтрации или электропорации. Специалисту в данной области известны такие методы, а также способы получения описанных векторов (Sambrook и соавт., 2001).

Согласно еще одному аспекту изобретение относится к клетке, содержащей молекулу нуклеиновой кислоты или вектор по настоящему изобретению. Клетка в контексте настоящего изобретения может быть прокариотической (например, бактериальной) или эукариотической клеткой (например, клеткой растения или дрожжей). Предпочтительной клеткой-хозяином является агробактерия, например Agrobacterium tumefaciens или Agrobacterium rhizogenes, или клетка растения, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты или вектор по настоящему изобретению. Специалисту в данной области известны многочисленные методы, например, такие как конъюгация или электропорация, посредством которых можно встраивать молекулу нуклеиновой кислоты или вектор по настоящему изобретению в агробактерию, а также различные методы трансформации (биолистическая трансформация, трансформация, опосредованная агробактериями), посредством которых можно встраивать молекулу нуклеиновой кислоты или вектор по настоящему изобретению в клетку растения (Sambrook и соавт., 2001).

Согласно еще одному аспекту изобретение относится к клетке растения, содержащей молекулу нуклеиновой кислоты. Клетка содержит молекулу нуклеиновой кислоты как трансген или интрогрессию. В частных случаях исполнения является растительной клеткой. Примером такой трансгенной клетки растения является клетка растения, которая предпочтительно стабильно трансформируется молекулой нуклеиновой кислоты или вектором по настоящему изобретению. В предпочтительном варианте трансгенной клетки растения молекула нуклеиновой кислоты оперативно связана с одной или несколькими регуляторными последовательностями, обеспечивающими ее транскрипцию и не обязательно экспрессию в клетке растения. Таким образом, полная конструкция молекулы нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению и регуляторной последовательности(ей) представляет собой трансген. Примерами таких регуляторных последовательностей являются промотор или терминатор. Специалисту в данной области известны многочисленные функциональные промоторы и терминаторы для растений. Трансгенное растение по настоящему изобретению, в частности клетка растения рода Beta, предпочтительно демонстрирует более высокую устойчивость к патогену, в частности к ВНПЖС, чем соответствующая нетрансформированная клетка растения (клетка растения без трансгена). Например, степень устойчивости к ВНПЖС растений рода Beta можно оценивать количественно путем определения количественных шкал (из уровня техники известны шкалы степени устойчивости для растений рода Beta, например, для сахарной свеклы сорта Mechelke (1997)). Более высокая степень устойчивости проявляется в улучшении устойчивости по меньшей мере по одному количественному признаку, по меньшей мере двум количественным признакам или по меньшей мере трем или более количественным признакам. Объектом изобретения также является способ получения трансгенной клетки растения по настоящему изобретению, включающий этап встройки молекулы нуклеиновой кислоты или вектора по настоящему изобретению в клетку растения. Например, встройка может осуществляться посредством трансформации, предпочтительно стабильной трансформации. Специалисту в данной области известны подходящие техники для встройки, такие как биолистическая трансформация, трансформация, опосредованная агробактериями, или электропорация (Sambrook и соавт., 2001).

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к растению или его части, содержащим клетку растения, описанную выше. При этом часть может представлять собой растительную клетку, ткань, орган или комбинацию ряда клеток, тканей или органов. В частных случаях растение от-

носится к одному из следующих видов:

a) Beta vulgaris ssp. vulgaris,

b) Beta vulgaris ssp. vulgaris var. altissima,

c) Beta vulgaris ssp. vulgaris var. vulgaris,

d) Beta vulgaris ssp. vulgaris var. conditiva,

e) Beta vulgaris ssp. vulgaris var. crassa или

f) Beta vulgaris ssp. vulgaris var. Alba.

Например, комбинацией ряда органов является комбинация цветка и семян. Как частный случай осуществления изобретение относится к семенам растения, которые содержат молекулу нуклеиновой кислоты в виде трансгена или как интрогрессию. Трансгенное растение по настоящему изобретению, в частности растение рода Beta, предпочтительно обладает более высокой устойчивостью к патогену, в частности к ВНПЖС, чем соответствующее нетрансформированное растение (растение без трансгена). Например, степень устойчивости к ВНПЖС растений рода Beta можно оценивать количественно путем определения количественных шкал (из уровня техники известны шкалы степени устойчивости для растений рода Beta, например, для сахарной свеклы сорта Mechelke (1997)). Более высокая степень устойчивости проявляется в улучшении устойчивости по меньшей мере по одному количественному признаку, по меньшей мере двум количественным признакам или по меньшей мере трем или более количественным признакам.

Объектом изобретения также является способ получения трансгенного растения, включающий этап встраивания молекулы нуклеиновой кислоты в клетку растения и регенерацию трансгенного растения из трансгенной клетки растения, получаемой на первом этапе. Специалисту в данной области известны методы регенерации.

Согласно еще одному аспекту изобретение относится к способу идентификации молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид, способный придавать устойчивость к ВНПЖС растению рода Beta, в котором экспрессируется указанный полипептид, включающий этап детекции отсутствия инсерции в нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид, и этап детекции по меньшей мере одного полиморфизма, указанного на фиг. 1, 2 и/или 3, в нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид. Данный способ предпочтительно обеспечивает улучшение устойчивости по меньшей мере по одному количественному признаку, наиболее предпочтительно по меньшей мере по двум, трем или более количественным признакам. Из уровня техники известны шкалы степени устойчивости для растений рода Beta, например, для сахарной свеклы сорта Mechelke (1997).

Согласно еще одному аспекту изобретение относится к способу отбора растения рода Beta, обладающего устойчивостью к ВНПЖС, включающему этап использования праймера на нуклеиновой кислоте в соответствии с SEQ ID NO: 4 и/или на нуклеиновой кислоте в соответствии с SEQ ID NO: 5 для детекции присутствия нуклеиновой кислоты и этап отбора растения, содержащего выявленную нуклеиновую кислоту.

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к клетке-хозяину, трансформируемой вышеописанной регуляторной последовательностью или указанной рекомбинантной молекулой ДНК, и к трансгенному растению, ткани растения или клетке растения, содержащим эту регуляторную последовательность или рекомбинантную молекулу ДНК в качестве трансгена. Изобретение также обеспечивает способ получения трансгенной клетки растения, включающий этап встройки регуляторной последовательности по настоящему изобретению или рекомбинантной молекулы ДНК и не обязательно этап отбора трансгенной клетки растения. Изобретение также обеспечивает способ создания трансгенного растения, включающий этап встройки регуляторной последовательности по настоящему изобретению или рекомбинантной молекулы ДНК в клетку растения и не обязательно этап отбора трансгенной клетки растения. Кроме того, данный способ создания трансгенного растения характеризуется тем, что дополнительно включает этап регенерации трансгенного растения из трансгенной клетки растения, получаемой на первом этапе.

Как отмечалось выше, ген устойчивости RZ-3 был идентифицирован в процессе клонирования на основе картирования. В частности, этот процесс включал следующие этапы: тонкое генетическое картирование, физическое картирование, конструирование очень большой сплайсинг-популяции, содержащей более 8000 сплайсинг-потомков F2, рекомбинационный скрининг, разработку маркера для целевой области, сравнительное bac-секвенирование для определения устойчивых и чувствительных генотипов, биоинформационный анализ, предопределение белков и сравнение белков. Такие исследования требуют не только длительного времени, но и очень больших финансовых затрат, при этом не известно, будут ли они успешными в том, что касается идентификации генов. После внедрения локуса RZ-3 из Beta vulgaris subsp. maritima в растение рода Beta, а именно в сахарную свеклу (Beta vulgaris subsp. vulgaris var. altissima), были разработаны маркеры, обладающие хорошей диагностической ценностью, для отслеживания сегмента RZ-3 генома при тонком картировании, что оказалось чрезвычайно трудным, так как целевая область была повторяющейся на большом протяжении. Удивительно, но оказалось возможным успешно разработать несколько диагностических маркеров, которые при этом функционировали только с определенными "маркерными техниками", такими как пиросеквенирования, т.е. PSQ-маркеры или маркеры

нуль-аллеля. Несмотря на указанные технические трудности, посредством комплексного анализа с использованием этих маркеров оказалось возможным обозначить границы локуса RZ-3 геномным районом размером 0,67 cM. Это соответствовало физической длине в приблизительно 340000 п.о. Интенсивные исследования с помощью маркер-вспомогательного отбора далее позволили незначительно сократить интрогрессию Beta vulgaris subsp. maritima в области вокруг гена и идентифицировать гены-кандидаты для гена RZ-3. В любом случае было желательно дальнейшее сокращение интрогрессии с точки зрения культивации, чтобы исключить любое возможное "сцепленное наследование" генов, тесно связанных с геном RZ-3. Наконец, несколько этапов тонкого картирования и инкорпорирование информации о последовательности с физических карт позволили обозначить границы целевой области геномным районом размером приблизительно 0,07 cM. Все это стало возможным только в результате изучения 8004 образцов, включая информативные рекомбинантные растения BC2S1 или BC2S2, которые активно анализировали, при этом каждое из них включало 90-180 потомков. Это было необходимо, поскольку по неизвестным причинам экспрессия устойчивости была не всегда ясной. Потомки генотипировали по индивидуальным растениям и параллельно фенотипировали. С помощью статистических методов (t-тест, анализ мощности) были детектированы фенотипы информативных рекомбинантов (устойчивые гомозиготы - RR; устойчивые гетерозиготы - Rs; чувствительные гомозиготы - ss). Это позволило сделать заключение о генотипе информативных реккомбинантов.

В сравнительно небольшой целевой области длиной приблизительно 38000 п.о. чувствительного генотипа смогли аннотировать десять генов. С помощью новых маркеров для целевой области были идентифицированы специфичные для нее перекрывающиеся клоны из резистентной BAC-библиотеки и затем секвенированы. Вследствие повторяемости целевой области последовательность чувствительного генотипа выявляла многочисленные короткие сегменты неизвестного содержания. По этой причине была весьма желательна сборка RR- и ss-последовательностей. Тем не менее, оказалось возможным идентифицировать предполагаемый ген устойчивости. Он содержал практически во всех ss-генотипах, ретротранспозон длиной приблизительно 8000 п.о. между LRR-доменом и IR-доменом, который не детектировался в RR-генотипах. В аминокислотной последовательности, предсказанной по последовательности предполагаемого гена устойчивости, наблюдалось, что этот ген, по-видимому, кодирует NB-ARC-LRR белок. Можно было предположить, что инсерция ретротранспозона нарушала функцию гена в чувствительных ss-генотипах, так как он отделял домен внутренних повторов (IR) от двух других доменов (NB-ARC и LRR).

Сравнение NBS-LRR гена в ss-генотипах с таким же геном в RR-генотипах также выявляло диагностические полиморфизмы, что можно заключить из фиг. 1, 2 и 3. На основании этих полиморфизмов NBS-LRR гена были разработаны и широко протестированы маркеры в приблизительно 100 ss- и RR-генотипах. Паттерны маркеров, а также сравнительное секвенирование целевого гена, подтверждали, что такая инсерция практически всегда связана с чувствительностью. Было, однако, обнаружено несколько ss-генотипов, у которых инсерция ретротранспозона отсутствовала, но, тем не менее, они были чувствительными. Эти ss-генотипы можно было четко отличить от RR-генотипов с помощью маркеров, охарактеризовывающих диагностические полиморфизмы, показанные на фиг. 1, 2 и/или 3.

В анализируемой популяции в целевой области были идентифицированы рекомбинанты, в которых наблюдалась рекомбинация между NBS-LRR геном и прилегающим к нему аннотированным предполагаемым геном вниз по течению, который мог кодировать белок с анкириновыми повторами. У двух растений обнаруживались рекомбинации между NBS-LRR геном и прилегающим к нему аннотированным предполагаемым геном вверх по течению, который мог кодировать белок DUF565 (белок, функция которого неизвестна). Анализ устойчивости потомков всех этих рекомбинантных растений (удаление одного гена вверх по течению и вниз по течению от NBS-LRR гена) позволил совершенно четко показать, что ген между геном с анкириновыми повторами и DUF565 геном, а именно охарактеризованный здесь NBS-LRR ген, отвечает за устойчивость RR-генотипа. На фиг. 4 показана физическая карта целевой области RZ-3 с разработанными маркерами. Генотипические данные восьми рекомбинантных линий плотной упаковки, а также данные статистического анализа их потомков, представлены на фиг. 5.

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к методу идентификации молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей белок, способный придавать устойчивость к патогену ВНПЖС растению рода Beta, в котором этот белок экспрессируется. Метод включает детекцию отсутствия инсерции молекулы нуклеиновой кислоты в кодирующей нуклеотидной последовательности. Метод предпочтительно включает детекцию отсутствия инсерции, в частности ретротранспозона, в кодирующей нуклеотидной последовательности молекулы нуклеиновой кислоты. Ретротранспозон может быть длиной приблизительно 500 п.о., приблизительно 1000 п.о., приблизительно 2000 п.о., приблизительно 4000 п.о., приблизительно 8000 п.о. или более приблизительно 8000 п.о.. В предпочтительном варианте осуществления метода молекула нуклеиновой кислоты представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, как показано выше, и кодирует придающий устойчивость ген RZ-3 или функциональный гомолог RZ-3. Растение рода Beta предпочтительно представляет собой Beta vulgaris subsp. maritima или Beta vulgaris subsp. vulgaris var. Altissima (сахарная свекла). Специалисту в данной области известно, какие методы являются подходящими для детекции отсутствия инсерции. Например, специа-

лист, обладающий знаниями о молекулах нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению, сможет разрабатывать молекулярные маркеры для детекции присутствия или отсутствия инсерции в вышеописанном участке гена NBS-LLR (см. примеры такого подхода). Настоящее изобретение обеспечивает такие маркеры и их использование для детекции присутствия или отсутствия инсерции с целью отбора устойчивых, например устойчивых к ВНПЖС, растений, в частности Beta vulgaris subsp. maritima или Beta vulgaris subsp. vulgaris var. Altissima (сахарная свекла). Эти маркеры предпочтительно охарактеризовывают локусы расположения точек инсерции ретротранспозона. Точки инсерции означают точки транзиции между геномной ДНК и ретротранспозоном с 5- и/или 3- стороны инсерции. Точки транзиции следует понимать в широком смысле слова. Маркерные локусы могут располагаться в ДНК на расстоянии менее 1000 нуклеотидов, предпочтительно менее 800 или 600 нуклеотидов, наиболее предпочтительно менее 400, 200, 150, 100, 50, 40, 30, 20 или 10 нуклеотидов вверх по течению или вниз по течению от точки инсерции. Альтернативно или в дополнение к этапу детекции присутствия или отсутствия инсерции молекулы нуклеиновой кислоты в кодирующей нуклеотидной последовательности метод может также включать детекцию по меньшей мере одного полиморфизма в соответствии с фиг. 1, 2 и/или 3, предпочтительно по меньшей мере 2 или 3 полиморфизмов в соответствии с фиг. 1, 2 и/или 3, наиболее предпочтительно по меньшей мере четырех, пяти или более полиморфизмов в соответствии с фиг. 1, 2 и/или 3 в кодирующей нуклеотидной последовательности молекулы нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению с использованием молекулярных маркеров, идентифицирующих полиморфизмы, в частности диагностируемые полиморфизмы. Такая детекция предпочтительно осуществляется с использованием по меньшей мере одного молекулярного маркера на полиморфизм, в частности на диагностируемый полиморфизм. Специалисту в данной области известно, какие техники маркировки должны применяться для детекции соответствующего полиморфизма, и как конструировать молекулярные маркеры для этих целей (см. список литературы). Более того, настоящее изобретение касается молекулярных маркеров, которые охарактеризовывают или выявляют какой-либо полиморфизм в соответствии с фиг. 1, 2 и/или 3, а также использования молекулярного маркера для детекции полиморфизма в соответствии с фиг. 1, 2 и/или 3. Методы идентификации, описанные выше, представляют собой также методы отбора растения, обладающего устойчивостью к ВНПЖС. Метод отбора включает завершающий этап отбора устойчивого растения.

Далее можно было также наблюдать, что в исследуемых RR-генотипах присутствовала часть геномной последовательности ДНК согласно SEQ ID NO: 4 вверх по течению от RZ-3 и примыкающая к нему (SEQ ID NO: 1) и часть геномной последовательности ДНК согласно SEQ ID NO: 5 вниз по течению от RZ-3 и примыкающая к нему (SEQ ID NO: 1), тесно сцепленные с геном RZ-3 и поэтому чрезвычайно подходящие в качестве участков ДНК для разработки диагностических маркеров для RZ-3. Таким образом, настоящее изобретение относится к методу отбора растения, обладающего устойчивостью к ВНПЖС. Метод отбора включает использование молекулярного маркера, основанного на последовательности ДНК согласно SEQ ID NO: 4 и/или последовательности ДНК согласно SEQ ID NO: 5, и завершающий этап отбора устойчивого растения. Специалисту в данной области известны методы разработки и использования маркеров на основе раскрытой информации о последовательностях.

Настоящее изобретение позволяет получать следующие дополнительные преимущества в области создания и культивирования новых устойчивых линий растений рода Beta. Информация о последовательностях, а также идентифицированные полиморфизмы, позволяющие различать устойчивые RR-аллели от чувствительных ss-аллелей раскрываемого гена, делают возможной разработку маркеров непосредственно внутри гена, что значительно облегчает работу селекционера, особенно в том, что касается создания оптимизированных элитных линий без "сцепленного наследования". Кроме того, знание структуры последовательностей может использоваться для идентификации других генов устойчивости, в частности к ризомании, которые, например, частично гомологичны.

Использование раскрытых здесь cis- или trans-генетических подходов к изучению аллелизма гена устойчивости открывает возможность создания новых устойчивых видов рода Beta, которые, исходя из зависимости "доза-эффект", обладали бы более высоким уровнем устойчивости или у которых в результате "стэкинг-взаимодействия" раскрытого гена с другими генами устойчивости можно было бы избежать прерывания устойчивости и оптимизировать экспрессию устойчивости. Для разработки новых аллелей устойчивости возможны также модификации генов с использованием биочипов или селекционной инженерии.

Настоящее изобретение также касается использования идентифицированного аллеля гена устойчивости RZ-3 при стэкинг-взаимодействии генов или молекул с другими генетическими элементами, способными формировать у растения агрономически ценные признаки. В результате экономическая ценность сельскохозяйственных культур может быть значительно повышена, например, за счет прироста урожайности или путем разработки новых площадей выращивания растения, которые ранее не использовались для их выращивания, в частности, в связи с такими биотическими факторами, как, например, сильное угнетающее воздействие патогенов, либо такими абиотическими факторами, как, например, засуха. Агрономически ценным признаком является, например, толерантность к гербицидам, таким как глифосат, глюфосинат или ингибиторы ALS. Из предшествующего уровня техники специалисту в дан-

ной области известны многие другие гербициды и их применение. Из предшествующего уровня техники такой специалист может узнать, какие генетические элементы и каким образом следует использовать для того, чтобы придать соответствующую толерантность растениям. Еще одним примером агрономически ценного признака является проявление дополнительной устойчивости к патогенам, при этом патогенами могут быть, например, насекомые, вирусы, нематоды, бактерии или грибы. Так, посредством объединения различных генетических элементов устойчивости/толерантности к патогенам можно обеспечивать широкий спектр защиты растений от патогенов, так как генетические элементы могут обладать эффектами, которые дополняют друг друга. Специалисту в данной области известны многочисленные гены устойчивости, которые могут использоваться в качестве генетических элементов. Еще одним примером агрономически ценного признака является толерантность к пониженным температурам или заморозкам. Растения, обладающие этим признаком, можно высевать в более ранние сроки и оставлять на более долгий срок в поле даже после наступления холодов, что, в частности, способствует увеличению прибыли. Специалист в данной области может найти сведения о подходящих генетических элементах для этого случая в источниках предшествующего уровня техники. Другими примерами агрономически ценных признаков являются эффективность использования влаги, эффективность использования азота и урожайность. Генетические элементы, которые могут использоваться для придания этих признаков, можно найти в источниках предшествующего уровня техники.

Специалисту в данной области также известны многочисленные методы модификации для защиты от патогенов. Кроме часто описываемых семейств R-генов, с успехом могут использоваться подход на основе взаимодействия генов Avr/R, комплементация Avr гена (WO 2013/127379), аутоактивация R-гена (WO 2006/128444), подходы на основе HIGS (сайленсинг генов, индуцированный растением-хозяином) (например, WO 2013/050024) или VIGS (вирус-индуцированный сайленсинг генов). В частности, для настоящего изобретения интерес представляет применение аутоактивации R-гена. Для этого создается нуклеиновая кислота, кодирующая аутоактивирующийся белок устойчивости с целью достижения устойчивости к патогенам у растений. Такая кислота содержит весьма ограниченный участок гена устойчивости NBS-LRR, такого как ген RZ-3, простирающийся вниз по течению от 5-конца кодирующего участка гена устойчивости NBS-LRR до начала NBS-домена гена устойчивости NBS-LRR, при этом ген устойчивости NBS-LRR не является геном устойчивости TIR-NBS-LRR.

Изобретение также касается использования аллеля гена устойчивости RZ-3, идентифицируемого вышеописанным методом, для комбинирования с какой-либо из указанных выше модификаций или с каким-либо из указанных выше генетических элементов, способных придавать растению один или несколько агрономически ценных признаков.

Далее будут описаны варианты осуществления настоящего изобретения в качестве примеров со ссылкой на прилагаемые рисунки и последовательности.

Последовательности

SEQ ID NO: 1	геномная последовательность ДНК гена устойчивости RZ-3. Последовательность содержит регуляторную область промотора от нуклеотида 1 до нуклеотида 1403
SEQ ID NO: 2	предсказанная последовательность белка устойчивости RZ-3_1
SEQ ID NO: 3	предсказанная последовательность белка устойчивости RZ-3_2
SEQ ID NO: 4	примыкающий хромосомный участок вверх по течению гена RZ-3 (SEQ ID NO: 1)
SEQ ID NO: 5	примыкающий хромосомный участок вниз по течению гена RZ-3 (SEQ ID NO: 1)
SEQ ID NO: 6	консенсусная последовательность геномной последовательности гена RZ-3 у ss-генотипов
SEQ ID NO: 7	целевая последовательность гена RZ-3 РНКи-конструкции в векторе pZFN-C48-RNAi

Описание чертежей

Фиг. 1A-I - сравнение нуклеотидной последовательности с консенсусной последовательностью геномной последовательности гена RZ-3 у ss-генотипов (SEQ ID NO: 6) и гена RZ-3 у RR-генотипов (SEQ ID NO: 1). Диагностируемые полиморфизмы показаны серым цветом и выделены жирным шрифтом. Полиморфизмы, которые не диагностируются, подчеркнуты. Предполагаемые точки начала транскрипции гена отмечены стрелками. Они приводят к образованию полипептидов двух вариантов - RZ-31 и RZ-32. Положение ретротранспозона охарактеризовано черным треугольником в верхней части чертежа;

фиг. 2A-L - сравнение аминокислотных последовательностей предсказанного полипептида RR-генотипа (RZ-31; SEQ ID NO: 2) и полипептидов от 22 различных ss-генотипов. Диагностируемые полиморфизмы показаны серым цветом и выделены жирным шрифтом. Полиморфизмы, которые не диагностируются, подчеркнуты;

фиг. 3A-L - сравнение аминокислотных последовательностей предсказанного полипептида RR-генотипов (RZ-32; SEQ ID NO: 3) и полипептидов от 22 различных ss-генотипов. Диагностируемые полиморфизмы показаны серым цветом и выделены жирным шрифтом. Полиморфизмы, которые не диагностируются, подчеркнуты;

фиг. 4 - физическая карта целевой области RZ-3. В этой области проаннотированы пять генов чувствительного референсного генотипа: ("2" (DUF565), "3" (гипотетический белок), "4" (NBS-LRR ген-кандидат), "5" (ретротранспозон), "6" (анкириновый повтор)). NBS-LRR ген-кандидат ("4") содержит ретротранспозон ("5") в референсной последовательности, определяющей чувствительность. Этот ретротранспозон полностью отсутствует в последовательности, определяющей устойчивость, поэтому у устойчивых генотипов "2", "3", "4" и "6" аннотируются только четыре гена. Рекомбинации наиплотнейшей упаковки (рекомбинанты: 111T_3515/ZR11007_03075, обозначенный цифрой "7", и 111PB3645/ZR08093_05621, обозначенный цифрой "8") показаны в верхней части чертежа. Они позволяют обозначить границы более короткого целевого участка "1". Маркеры, разработанные для этой цели посредством рекомбинантного анализа, обозначены черными штрихами в нижней части чертежа. Сегмент гена ("9"), частично отобранный из доменной области "10" в качестве целевой последовательности, использовался для валидации гена через РНКи сплайсинг аллеля гена устойчивости RZ-3;

фиг. 5 - анализ маркеров рекомбинантов наиплотнейшей упаковки в целевой области RZ-3 (строчные буквы на участке, обведенном жирной рамкой, представляют собой данные анализа маркеров in silico). Были фенотипированы и генотипированы восемь рекомбинантных линий в общей сложности 1051 потомков. Потомков разделяли на три группы (RR-устойчивые гомозиготы, Rs-гетерозиготы, ss-чувствительные гомозиготы) на основании данных анализа маркеров NBS-LRR гена-кандидата или сплайсинга фланкирующей области в случае, если NBS-LRR ген-кандидат был RR- или ss-гомозиготным. Кроме того, получали соответствующие данные в тесте методом ELISA. Сплайсинг или отсутствие сплайсинга проверяли посредством статистических t-теста и теста Вилкоксона. Полученные результаты позволили совершенно четко обозначить границы гена-кандидата участком между маркерами s3e5800s01 и s3e5873s01;

фиг. 6 - трансформационный вектор pZFN-C48-RNAi: d35S-промотор; C48 s: последовательность C48 в сенс-ориентации; AtAAP6 интрон 2: интрон 6 аминокислотной пермеазы Arabidopsis thaliana; C48 as: последовательность C48 в антисенс-ориентации; Nos-T: nos терминатор; LB фланкирующий сайт: левосторонний фланкирующий сайт; ZFN сайт: сайт узнавания нуклеазы "цинковые пальцы" (дополнительно); Pnos: nos промотор; NPT: кодирующая последовательность; ген неомицинфосфотрансферазы (npt); pAG7: pAG7 терминатор; Bvpal3'UTR: 3'-нетранслируемая область гена Pal Beta vulgaris; LB: левосторонний; aadA: кодирующая последовательность; аминогликозид-3'-аденилтрансферазы (AAD); pVS1-REP: ориджин репликации pVS1; CoIE1 ori: ориджин репликации CoIE1; RB: правосторонний.

Примеры

Картирование и тонкое картирование гена RZ-3/генетическая и физическая карты.

Ген устойчивости RZ-3 (называемый также ген устойчивости C48 или C48) прокартировали в несколько этапов путем картирования и тонкого картирования на хромосоме 3 между 57,1 и 57,8 cM (внутренняя референсная карта), т.е. на генетическом расстоянии между двумя фланкирующими маркерами 0,0714 cM на генетической карте. Для картирования в общей сложности исследовали 8004 растений, участвовавших в скрещивании S504 (чувствительный генотип) с T74 (устойчивый генотип). Параллельно с картированием локусов количественных признаков (QTL) C48 разрабатывали новые информативные маркеры на основе объектно-ориентированного подхода для каждого этапа картирования, которые использовали для обозначения границ целевой области C48.

Координаты тонкого картирования дополнительно подтверждали анализом потомков информативных рекомбинантов. С этой целью активно анализировали информативные рекомбинантные растения BC2S1 или BC2S2, каждое включавшее 90-180 потомков. Параллельно проводили генотипирование и фенотипирование потомков по индивидуальным растениям.

Фенотипы информативных рекомбинантов (устойчивые RR-гомозиготы/Rs-гетерозиготы/чувствительные ss-гомозиготы) детектировали методами статистического анализа (t-тест, анализ мощности). На основании этого делали заключение относительно генотипа информативных рекомбинантов. Если гомозиготные классы рекомбинантов (RR относительно ss) различались по степени устойчивости, то ген находился в гетерозиготном состоянии (Rs) у родительского растения. В противном случае он находился в гомозиготном состоянии (RR или ss) у родительского растения.

Физическую карту генотипа, устойчивого к ризомании, создавали с помощью графического представления маркеров и их генетического расположения в хромосомных последовательностях. После обозначения границ QTL-области C48 разрабатывали новые информативные маркеры на основании референсной последовательности и дополнительных сравнительных секвенирований устойчивых генотипов (секвенирование новых поколений и секвенирование по Сэнгеру).

Область, идентифицированная тонким картированием, содержала последовательность длиной 37996 п.о. (положения фланкирующих SNP-маркеров) в чувствительной референсной последовательности. Коллинеарность между генетической и физической картами целевой области была стабильной (по-

следовательность из 12 маркеров в целевой области).

Идентификация и секвенирование устойчивых BAC-клонов.

Конструировали BAC-библиотеку отобранного устойчивого генотипа RZ-3 (C48). Этот BAC-банк анализировали с помощью маркеров, используемых в QTL-области C48. В области, указанной выше, обнаруживались ряд BAC-клонов. Из этих BAC-клонов отбирали три клона различной длины, которые полностью детектировались в целевой области, для секвенирования. Эти BAC-клоны подвергали секвенированию и сборке de novo на основании прочтений получаемых в результате последовательностей. Среди получаемых в результате контигов последовательностей устойчивых генотипов самая длинная последовательность имела длину 110909 п.о. (34537 прочтений) и полностью содержала целевую область.

Сравнение последовательностей чувствительных и устойчивых генотипов - оценка последовательностей.

Коллинеарность двух ss- и RR-последовательностей сравнивали с помощью различных программных средств. Как для последовательностей устойчивых генотипов, так и для последовательностей чувствительных генотипов, проводили аннотирование гена с использованием программных систем Maker и Pedant. Аннотации генов в обеих последовательностях демонстрировали ту же последовательность предполагаемых генов. Удивительно, однако, что по одному из этих генов отмечалось существенное отличие, в частности по гену настоящего изобретения (RZ-3). В этом NBS-LRR гене чувствительных генотипов аннотировался ретротранспозон. Инсерция ретротранспозона в ген происходила между двумя доменами LRR-доменом и IR-доменом. У устойчивых генотипов такая инсерция отсутствовала, что показано в SEQ ID NO: 1. Затем проводили сравнение и оценку предсказанных последовательностей полипептидов (частично показано на фиг. 2 и 3).

Сравнительное секвенирование NB-ARC-LRR гена-кандидата.

Сравнительное секвенирование NB-ARC-LRR гена-кандидата проводили в два этапа. Проверяли наличие точки инсерции ретротранспозона в выборке, состоящей из 92 устойчивых и чувствительных генотипов. Выявлено, что ни один из устойчивых генотипов не содержал инсерцию ретротранспозона. У чувствительных генотипов инсерция обнаруживалась более чем в 90% случаев. Таким образом, детекция инсерции, очевидно, связана с чувствительным генотипом. Вследствие обнаруженных несоответствий (у приблизительно остальных 10% чувствительных генотипов инсерция не обнаруживалась), на втором этапе расширяли применение секвенирования промоторной области полного гена перед точкой инсерции (SEQ ID NO: 1). В общей сложности были проведены секвенирование и сравнение 31 отобранных устойчивых и чувствительных генотипов, включая противоречивые генотипы. В результате все устойчивые генотипы, которые относились к семи различным источникам устойчивости, были 100% идентичны со сравниваемыми по приблизительно 4100 парам оснований. Кроме того, в нуклеотидной последовательности обнаруживались полностью диагностируемые полиморфизмы, некоторые из которых приводили к аминокислотным заменам в последовательности белка (см. фиг. 1, 2 и 3). Некоторые из этих замен, особенно в области доменов, способны вызывать снижение функциональности идентифицируемого белка устойчивости в ss-генотипах. Более того, в промоторной области также обнаруживались три инделмутации, полностью связанные с устойчивостью (неравновесное сцепление генов=1) (фиг. 1). Эти инделмутации также могли являться потенциальными кандидатами снижения функциональности.

Верификация гена с помощью рекомбинантов плотной упаковки.

В анализируемой популяции из 8004 растений идентифицировали 16 рекомбинантов в целевой области (область тонкого картирования в 37996 пар оснований). Из этих 16 генотипов 9 растений содержали рекомбинацию между NB-ARC-LRR белком и прилегающим к нему белком с анкириновыми повторами с правой стороны. У двух растений рекомбинации имели место между NB-ARC-LRR белком и DUF565 белком (белком с неизвестной функцией) с левой стороны. Анализ потомства всех этих рекомбинантных растений (расположение гена слева направо) совершенно четко показал, что ген располагался между DUF565 белком и белком с анкириновыми повторами, особенно учитывая, что только NB-ARC белок отвечал за устойчивость.

Пример детекции отсутствия инсерции транспозона.

Для детекции инсерции ретротранспозона были разработаны 3 комбинации специальных праймеров доминантного проявления признака. Первая и вторая комбинации праймеров были способны детектировать инсерцию, так как в каждом случае один праймер из пары праймеров располагался в ретротранспозоне (на левом или правом фланге ретротранспозона), а второй праймер непосредственно связывался перед или после ретротранспозона. Третья пара праймеров детектировала отсутствие ретротранспозона по той причине, что у этих праймеров точка связывания находилась перед или после ретротранспозона. Продукт ПЦР можно было получать в стандартных условиях только в том случае, когда ретротранспозон отсутствовал, в противном случае длина продукта ПЦР была бы слишком большой и образование ампликона не происходило.

Верификация гена по механизму РНКи.

Кроме вышеописанной верификации гена с помощью рекомбинантов плотной упаковки, детекцию эффекта устойчивости гена дополнительно проводили методом РНК-интерференции. Для этого генотип

сахарной свеклы со стандартной устойчивостью трансформировали конструкцией ДНК, кодирующей двухцепочечную РНК со шпилечной структурой. Эта дцРНК была способна вызывать посттранскрипционный сайленсинг гена, что должно было приводить к ослаблению или отключению эффекта аллеля гена устойчивости RZ-3, при этом ранее устойчивый генотип сахарной свеклы должен был стать чувствительным к ризомании.

Для получения подходящей конструкции ДНК выбирали определенный участок целевой последовательности аллеля гена устойчивости RZ-3 длиной 434 пар оснований (SEQ ID NO: 7, фиг. 4), амплифицировали в ПЦР и клонировали в сенс и антисенс ориентации в вектор pZFN, подходящий для синтеза шпилькообразных структур (фиг. 6). Вектор содержал двойной промотор CaMV 35S, точку множественного клонирования, интрон гена AtAAP, кодирующего аминокислотную пермеазу Arabidopsis thaliana, еще одну точку множественного клонирования и nos терминатор. Трансформацию сахарной свеклы полученным вектором проводили в соответствии с протоколом Lindsey & Gallois (1990) с использованием антибиотического канамицина в качестве селективного маркера. После нескольких этапов селекции успешность трансформации проверяли по трансгенным побегам с помощью ПЦР посредством детекции присутствия гена nptll, интрона AAP6 и двух пограничных последовательностей Т-ДНК (левой и правой) и детекции отсуствия vir. Побеги позитивной селекции клонально размножали in vitro (по 30 побегов на каждый случай), укореняли и переносили в закрытый грунт. Приблизительно через две недели трансгенные растения сахарной свеклы высаживали в землю, зараженную ризоманией, и культивировали от 8 до 10 недель. В качестве контроля служили нетрансформированные растения одинаковых линий, которые также проявляли устойчивость и находились в тех же условиях. Для детекции распространения ризомании брали корни растений сахарной свеклы и проводили количественную оценку заражения ВНПЖС с помощью метода ELISA, при этом низкий показатель ELISA указывал на устойчивость, а высокий показатель - на чувствительность (Mechelke, 1997, Clark & Adams, 1977). ELISA-величина трансформированной сахарной свеклы (среднее значение 3,55) была значительно выше, чем ELISA-величина контрольных растений, которые также проявляли устойчивость (среднее значение 1,27) и соответствовали чувствительному стандарту D108 ss (фиг. 1). Результаты ELISA теста соответственно показали, что ранее устойчивое растение оказалось чувствительным к ВНПЖС вследствие сайленсинга специфического аллеля гена устойчивости RZ-3. Таким образом, можно четко подтвердить, что ген по настоящему изобретению является геном устойчивости RZ-3.

Таблица 1

Результаты ELISA-теста после статистических анализов
(D108_ss=чувствительный стандарт; 6921_RR=фон устойчивой трансформации;
6921_РНКи=фон устойчивой трансформации с дцРНК, направленной против RZ-3)

	D108_ss	6921_RR	6921_РНКи
n	6	25	64
среднее значение	3,98	1,27	3,55
стандартная ошибка	0,02	0,25	0,11
стандартное отклонение	0,06	1,24	0,87
	Т-тест (уровень значимости): $p < 0,0001$		

Список ссылочной литературы

1. Clark, M.F.; Adams, A.N. (1977): Characteristics of the microplate method of enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of plant viruses. J. Gen. Virol. 34, 475–483
2. Depicker A, Stachel S, Dhaese P, Zambryski P, Goodman HM (1982) Nopaline synthase: transcript mapping and DNA sequence. J Mol Appl Genet. 1(6): 561-73.
3. Esser K (2000) Kryptogamen 1: Cyanobakterien Algen Pilze Flechten Praktikum und Lehrbuch. Springer Publishing House, Berlin, Heidelberg, 3rd edition. 2000.
4. Gidner S, Lennefors BL, Nilsson NO, Bensefelt J, Johansson E, Gyllenspetz U, Kraft T (2005) QTL mapping of BNYVV resistance from the WB41 source in sugar beet. Genome 48: 279-285.
5. Larson RL, Wintermantel WM, Hill A, Fortis L, Nunez A (2008) Proteome changes in sugar beet in response to Beet necrotic yellow vein virus. Physiological and Mol. PI. Pathol. 72: 62-72.
6. Lindsey, K., and P. Gallois (1990) "Transformation of sugar beet (Beta vulgaris) by Agrobacterium tumefaciens." *Journal of experimental botany* 41.5: 529-536.
7. Martin GB, Bogdanove AJ; Sessa G (2003) Understanding the functions of plant disease resistance proteins. Annual Review of Plant Biology 54: 23-61.
8. Mechelke W (1997) Probleme in der Rizomaniaresistenzzüchtung, Vorträge für Pflanzenzüchtung, Resistenzzüchtung bei Zuckerrüben, Gesellschaft für Pflanzenzüchtung e.V., 113-123.
9. Odell JT, Nagy F, Chua N-H (1985) Identification of DNA sequences required for activity of the cauliflower mosaic virus 35S promoter. *Nature* 313, 810 - 812
10. Rushton PJ, Torres JT, Parniske M, Wernert P, Hahlbrock K, and Somssich IE (1996) Interaction of elicitor-induced DNA-binding proteins with elicitor response elements in the promoters of parsley PR1 genes. EMBO J. 15(20): 5690–5700.
11. Sambrook J, Russell DW (2001) Molecular Cloning. A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3. Aufl. 2001.

12. Schmidlin LEDEB, Weyens G, Lefebvre M, Gilmer D (2008) Identification of differentially expressed root genes upon rhizomania disease. Mol. Plant Pathol. 9(6):741-51.
13. Scholten OE, Bock TSMD, Klein-Lankhorst RM, Lange W (1999) Inheritance of resistance to Beet necrotic yellow vein virus in Beta vulgaris conferred by a second gene for resistance. Theor. Appl. Genet. 99:740-746.
14. Sohi HH, Maleki M(2004) Evidence for presence of types A and B of beet necrotic yellow vein virus (BNYVV) in Iran. Virus Genes 29(3): 353-8.
15. Van Ooijen G, Mayr G, Kasiem MMA, Albrecht M, Cornelissen BJC, Takken FLW (2008) Structure–function analysis of the NB-ARC domain of plant disease resistance proteins. Journal of Experimental Botany, 59(6): 1383-1397
16. WO/2000/29592 (Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.). Chimeric promoters capable of mediating gene expression in plants upon pathogen infection and uses thereof.
17. WO/2006/128444 (KWS SAAT AG). AUTOACTIVATED RESISTANCE PROTEIN.
18. WO/2007/147395 (KWS SAAT AG). Pathogen induzierbarer synthetischer Promotor.
19. WO/2013/127379 (KWS SAAT AG). PATHOGEN-RESISTANT TRANSGENIC PLANT.
20. WO/2013/050024 (KWS SAAT AG). TRANSGENIC PLANT OF THE SPECIES BETA VULGARIS HAVING ENHANCED RESISTANCE TO CERCOSPORA.
21. WO/2013/091612 (KWS SAAT AG). NOVEL PLANT-DERIVED CIS-REGULATORY ELEMENTS FOR THE DEVELOPMENT OF PATHOGEN-RESPONSIVE CHIMERIC PROMOTORS.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид, способный придавать устойчивость к вирусу некротического пожелтения жилок свеклы (ВНПЖС) растению рода Beta, в котором экспрессируется указанный полипептид, отличающаяся тем, что она содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из

a) нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3,

b) нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1,

c) нуклеотидной последовательности, которая в жестких условиях гибридизируется с последовательностью, комплементарной любой из последовательностей, приведённых в (a) или (b),

d) нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 60% идентичную SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3 или аминокислотной последовательности полипептида, кодируемого SEQ ID NO: 1, и

e) нуклеотидную последовательность, кодирующую по меньшей мере один нуклеотид-связывающий домен (NBS), соответствующий аминокислотам 168-227 из SEQ ID NO: 2 или соответствующий аминокислотам 182-241 из SEQ ID NO: 3, и по меньшей мере один лейцин-богатый домен (LRR), соответствующий аминокислотам 591-613 из SEQ ID NO: 2 или соответствующий аминокислотам 605-627 из SEQ ID NO: 3, и по меньшей мере один внутренний повторяющийся домен (IR), соответствующий аминокислотам 1013-1071 из SEQ ID NO: 2 или соответствующий аминокислотам 1027-1086 из SEQ ID NO: 3,

где нуклеотидная последовательность содержит по меньшей мере один полиморфизм согласно фиг. 1, 2 и/или 3.

2. Вектор, отличающийся тем, что содержит молекулу нуклеиновой кислоты по п.1.

3. Клетка, отличающаяся тем, что содержит молекулу нуклеиновой кислоты по п.1.

4. Клетка по п.3, отличающаяся тем, что содержит молекулу нуклеиновой кислоты как трансген или как интрогрессию.

5. Клетка, отличающаяся тем, что содержит вектор по п.2.

6. Клетка по любому из пп.3, 4 или 5, отличающаяся тем, что является растительной клеткой.

7. Полипептид, способный придавать устойчивость к патогену растению, в котором экспрессируется указанный полипептид, кодируемый молекулой нуклеиновой кислоты по п.1.

8. Растение или его часть, устойчивые к ВНПЖС, отличающиеся тем, что содержат клетку растения по п.6.

9. Растение по п.8, отличающееся тем, что относится к роду Beta.

10. Растение по п.9, отличающееся тем, что относится к одному из следующих видов:

a) Beta vulgaris ssp. vulgaris,

b) Beta vulgaris ssp. vulgaris var. altissima,

c) Beta vulgaris ssp. vulgaris var. vulgaris,

d) Beta vulgaris ssp. vulgaris var. conditiva,

e) Beta vulgaris ssp. vulgaris var. crassa или

f) Beta vulgaris ssp. vulgaris var. alba.

11. Семена растения по пп.8, 9 или 10, отличающиеся тем, что содержат молекулу нуклеиновой кислоты по п.1 и молекула нуклеиновой кислоты представлена в виде трансгена или как интрогрессия.

12. Способ получения трансгенной клетки растения, содержащей молекулу нуклеиновой кислоты по п.1, включающий этап встраивания молекулы нуклеиновой кислоты по п.1 в клетку растения.

13. Способ получения трансгенного растения, включающий следующие этапы:

a) встраивание молекулы нуклеиновой кислоты по п.1 в клетку растения и

b) регенерация трансгенного растения из трансгенной клетки, полученной на этапе (a).

14. Способ идентификации молекулы нуклеиновой кислоты по п.1, кодирующей полипептид, способный придавать устойчивость к ВНПЖС растению рода Beta, в котором экспрессируется указанный полипептид, включающий следующие этапы:

a) детекция отсутствия инсерции в нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид по п.7,

b) детекция по меньшей мере одного полиморфизма, указанного на фиг. 1, 2 и/или 3, в нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид.

15. Способ отбора растения рода Beta, обладающего устойчивостью к ВНПЖС, включающий следующие этапы:

a) использование праймера на нуклеиновой кислоте в соответствии с SEQ ID NO: 4 и/или на нуклеиновой кислоте в соответствии с SEQ ID NO: 5 для детекции присутствия нуклеиновой кислоты по п.1,

b) отбор растения, содержащего выявленную нуклеиновую кислоту.

```
                          1                                                                    70
consensus-sensitive     (1) CAAATCTTCTGGCATCAATGGCGGTGTTGCCGTTCATCAWTTTAACATCAATGGAGGTAAGAGTCATGTT
resistant sequence      (1) CAAATCTTCTGGCATCAATGGCGGTGTTGCCGTTCATCAATTTAACATCAATGGAGGTAAGAGTCATGTT

                           71                                                                   140
consensus-sensitive    (71) TTTTCAACAATATAAAACTTATA----------------------TGATTTTTCTGTTTTTCCCC------
resistant sequence     (71) TTTTCAACAATATAAAACTTATACTTCCTCTGTTCTGTTTTAAATGAAACGTTTGTTTTCTCACGCAACC

                          141                                                                  210
consensus-sensitive   (113) ------------------------------------------------------------------
resistant sequence    (141) CAACCCACTTTTTTAATAATAAATATTTTTAGTTGTGTGCACGTAAAAAATATAAAAAAGTTATAATTTG

                          211                                                                  280
consensus-sensitive   (114) ---GTATCTTGTTTGAGATTGTGATTATTAAGAGAGTCAAGTCTCACAATATTCGAAAGTCTACGTAATC
resistant sequence    (211) ATAGTATCTTGTTTGAGATTGTGATTATTAAGAGAGTCAAGTCTCACAATATTCGAAAGTCTACGTAATC

                           281                                                                  350
consensus-sensitive   (181) CACCTCAAATTGACGAAGAAAACAAGCAGGAAAGGATTAAGTAAGTTCGTGGAACCAYTAGAATTAATTT
resistant sequence    (281) CACCTCAAATTGACGAAGAAAACAAGCAGGAAAGGATTAAGTAAGTTCGTGGAACCACTAGAATTGATTT

                           351                                                                  420
consensus-sensitive   (251) TCAAATATAGCTCTACCTAATATATGGCCTACTTTTAATTTTAAATAAGAAGAAGGTAATGTGATTAGAA
resistant sequence    (351) TCAAATATAGCTCTACCTAATATATGGCCTACTTTTAATTTTAAATAAGGAGAAGGTAATGTGATTAGAA

                           421                                                                  490
consensus-sensitive   (321) ACAAATTGGTCTTAAATTATTCATTAAGCTTAATAATGCATAAACTTTATCAAGTGCTATCTTCTTTTCA
resistant sequence    (421) ACAAATTGGTCTTAAATTATTCATTAAGCTTAATAATGTATAAACATAATCAAGTGCTATCTTCTTTTCA

                           491                                                                  560
consensus-sensitive   (391) GGGCCGTCTTGAAGATTTTKGGKCCCRGTTCTATTATGAAAATTGRGCCCCTAAATTTATASAAAATAAA
resistant sequence    (491) GGGCCGTCTTGAAGATTTTGGGCCCGGTTCTATTATGAAAATTGGGCCCCTAAATTTATAGAAAATAAA
```

Фиг. 1A

```
                                561                                                                    630
consensus-sensitive    (461) NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNGATGGAAGGTTAGAGYYCTAAAGATAGAAAGTTGAAAATCTAAMT
resistant sequence     (561) ------------------------GATGGAAGGTTAGAGTTCTAAAGATAGAAAGTTGAAAATCTAAAT

                                631                                                                    700
consensus-sensitive    (531) ATAAATCATTGACAAATTTATTAAGGGTGAGAAACAAGGGTGTTTTCTTCAAATATGAAGCAAAATTTTC
resistant sequence     (606) ATAAATCATTGACAAATTTATTAAGGGTGAGAAACAAGGGTGTTTTCTTCAAATATGAAGCAAAATTTTC

                                701                                                                    770
consensus-sensitive    (601) AAAATAANNNNNNNNNNNNNNNNNNN-------------------------------------------
resistant sequence     (676) AAAATAATACTTCCTCCGTTTCTAAATAAGTGCAACATTTGCATAATGTTTACTATTCACAGTTTAAACT

                                771                                                                    040
consensus-sensitive    (610) ----------------------------------------------------------------------
resistant sequence     (746) TTAATTAGCTTTGGTGATTTACATTTTAGGAAAAAACATAGTCATGTGGGATCTTGTTAGATTCGTCTGA

                                841                                                                    910
consensus-sensitive    (648) ----------------------------------------------------------------------
resistant sequence     (816) ATGTGAATTTTTTTAATATCAACTTTTTATAATTTTTACTTATTGATAATTGAAGATATTAATGGTTAAA

                                911                                                                    980
consensus-sensitive    (691) ------------------------------------------------------------NNNNNNNN
resistant sequence     (886) ATAATGCATTGGCAAACGTGAAAACAAGAAGTGTTGCACTTATTTAGAAACGGAGGAAGTATATTTTGGG

                                981                                                                   1050
consensus-sensitive(691) NNNNTATAATTTTGGNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNCTTCNNNNTTT
resistant sequence (956) CCTTTATAATTTTGGAGACCCTGCGCTGTTGGGCTCCTTGCACACCTTCATCTACCCCTCTGCTTC----TTT

                                1051                                                                  1120
consensus-sensitive    (709) GATACAATTTTTSAGCGACATGATTGTCGATTGATGCTTATATTATTGTATACTCGATCCATATTGTTTA
resistant sequence    (1026) GATACAATTTTTCAGCGACATGATTGTCGATTGATGCATATATTATTGTATACTCGATCCATATTGTTTA
```

Фиг. 1B

```
                                1121                                                                  1190
consensus-sensitive    (779) AGATGAATTGTTTGTCTTTGATGGTCTCCAATGCATATTTTGTATWMTTAGGAATTYTAATTATGTACTA
resistant sequence    (1096) AGATGAATTGTTTGTCTTTGATGGTCTCCAATGCATATTTTGTATACTTAGGAATTCTAATTATGTACTA

                                1191                                                                  1260
consensus-sensitive    (849) TTAGTASAYATYGAGAYGAATACARAATYGCCATAATGAAGTATGATTATTTTARTTATATACTTTCTCC
resistant sequence    (1166) TTAGTAGACATTGAGATGAATACATAATTGCCATAATGAAGTATGATTATTTTAGTTATATACTTTCTCC

                                1261                                                                  1330
consensus-sensitive    (919) GTTCCAAATATATAARTGTAACACTTGTGTACTTTATGCGTACTAATGCATAAYAACGTGCACTCTCCYG
resistant sequence    (1236) ATTCCAAATATATAAATGTAACACTTGTGTACTTTATGCGTACTAATGCATAACAACGTGCACTCTCATG

                                1331                                                                  1400
consensus-sensitive    (989) TGTTTAATTATATACTTTTTGAGAGAAGTGWTACATTGGGGACCATGGGACTGTGTATAATTTGACCGCA
resistant sequence    (1306) TGTTTAATTATATACTTTTTGAGAGAAGTGTTACATTGGGGACCATGGGACTGTGTATAATTTGACCGCA

                                1401                          ↓Start1                                 1470
consensus-sensitive   (1059) AAATYGAAGTGTYGCATTTGATTGAAAAYGGAGARRGTAGTATATAGRTGGAACACNNNNNNNNNTGCTG
resistant sequence    (1376) AAATCGAAGTGTCGCATTTGATTGAAAATGGAGAGAGTAGTATATAGATGGAACACAGCAGAGACTGCTG

                                1471                                                                  1540
consensus-sensitive   (1129) RTCATCTTTGGCCAACAAACCMAAAATTGATATTAATCCYYTWWTYMRGKYWNNTTTCATCTTTTTGACA
resistant sequence    (1446) GTCATCTTTGGCCAACAAACCCAAAATTGATATTAATCCCTTATTCAGGTCA--TTTCATCTTTTTGACA

                                    ↓Start2                                                           1610
consensus-sensitive   (1199) CAAAATGGATGTTGTAGGCWCTGCGCTATCTGCTGCCCAATCTCTGTTTGCAGCCCTGCAAAGTTCTGAG
resistant sequence    (1514) CAAAATGGATGTTGTAGGCACTGCGCTATCTGCTGCCCAATCTCTGTTTGCAGCCCTGCAAAGTTCTGAG

                                1611                                                                  1680
consensus-sensitive   (1269) CTCAAAGAGATCCTCTCGATCTTTGGCTACAAATCCCAACTTGATGACCTCCAACGCAYTGTMTCTACCA
resistant sequence    (1584) CTCAAAGAGATCCTCTCGATCTTTGGCTACAAATCCCGACTTGATGACCTCCAACGCACTGTCTCTACCA
```

Фиг. 1C

```
                                1681                                                                  1750
consensus-sensitive   (1339) TCAAYGCTGTATTCCGTGATGCTGAGACCAAACAGGAGCTCACTCATGAAGCACARCATTGGCTCGAGGA
resistant sequence    (1654) TCAACGCTGTATTCCGTGATGCTGAGACCAAACAGGAGCTCACTCATGAAGCACAGCATTGGCTCGAGGA

                                1751                                                                  1820
consensus-sensitive   (1409) ACTCAAGGATGCTGTCTTTGAAGCAGATGATCTGTTCGACGAGTTTGTCACTCTTGCCGAGCAGAAGCAA
resistant sequence    (1724) ACTCAAGGATGCTGTCTTTGAAGCAGATGATCTGTTCGACGAGTTTGTCACTCTTGCCGAGCAGAAGCAA

                                1821                                                                  1890
consensus-sensitive   (1479) CTTGTAGAGGCTGGTGGCAGTCTTTCCAAAAAGATGCGCCAATTCTTTTCTGATTCCAACCCCCTTGGCA
resistant sequence    (1794) CTTGTAGAGGCTGGTGGCAGTCTTTCCAAAAAGATGCGCCAATTCTTTTCTGATTCCAACCCCCTTGGCA

                                1891                                                                  1960
consensus-sensitive   (1549) TYGCTTATARGATGTCACRAGGGGTTAAGAAGATCAAGAAGAAGTTGGATGYTATYGCTTACAATCATCA
resistant sequence    (1864) TTGCTTATAGGATGTCACGAGGGGTTAAGAAGATCAAGAAGAAGTTGGATGCTATCGCTTACAATCATCA

                                1961                                                                  2030
consensus-sensitive   (1619) ATTTAGCTTTAAGATTGATCTTGAGCCTATAAAAAGAGAGAAGGCTCGAGACTGGTTCTGTCGTGAACGCA
resistant sequence    (1934) ATTTAGCTTTAAGATTGATCTTGAGCCTATGAAAAGAGAGAAGGCTAGAGACTGGTTCTGTCGTGAACGCA

                                2031                                                                  2100
consensus-sensitive   (1689) GGTGATATCATTGGAAGAGAGGATGACTTGGAGAAGATCGTAGGTTTGTTKCTTGATTCTAACATCCAGC
resistant sequence    (2004) GGTGATATCATTGGAAGAGAGGACGACTTGGAGAAGATTGTAGGTTTGTTGCTTGATTCTAACATCCAAC

                                2101                                                                  2170
consensus-sensitive   (1759) GTGATGTGTCTTTCCTTACKATWGTGGGAATGGGAGGGTTGGGTAAAACTGCTCTTGCCCAACTCGTGTA
resistant sequence    (2074) GTGATGTGTCTTTCCTTACTATTGTGGGAATGGGAGGGTTGGGTAAAACTGCTCTTGCCCAACTCGTGTA

                                2171                                                                  2240
consensus-sensitive   (1829) CAATGATCCAAGGGTCAGAACTGCTTTTCCATTGAGATGTTGGAATTGTNNCTCTGATCAAGATCAAAAK
resistant sequence    (2144) CAATGATCCAAGGGTCAGAACTGCTTTTCCATTGAGATGTTGGAATTGTGTGTCTGATCAAGATCAAAAG
```

Фиг. 1D

```
                                2241                                                                  2310
consensus-sensitive  (1899) MAACTAGATGTGAAAGAAATTTTGGGTAAGATTCTGTCTACAGCTACTGGTAAGAATCAYRAGGGTTCAA
resistant sequence   (2214) CAACTAGATGTGAAAGAAATTTTGGGTAAGATTCTGGCTACAGCTACTGGTAAGAATCATGAGGGTTCAA

                                2311                                                                  2380
consensus-sensitive  (1969) CCATGGATCAKGTGCAAACCYAACTACRRGAACAACTATGTGGCAAGAGATACTTGCTTGTTTTGGATGA
resistant sequence   (2284) CCATGGATCAGGTGCAAACCCAACTACGAGAACAACTATGTGGCAAGAGATACTTGCTTGTTTTGGATGA

                                2381                                                                  2450
consensus-sensitive  (2039) TGTATGGAATGAGAATCCTAATCAATTGCGTDWYYTKGKWRAATTCTTCATGGGAGGTCAAAGGGGAAAT
resistant sequence   (2354) TGTATGGAATGAGAATCCTAATCAATTGCGTGATCTGGTAGAATTCTTCATGGGAGGTCGAAGCAGAAAT

                                2451                                                                  2520
consensus-sensitive  (2109) TGGATTSTGGTAACTACGCGTTCGCAYGAGACARCGAGAATTATAAGAGATGGTCCATTGCACAAGCTSC
resistant sequence   (2424) TGGATTGTGGTAACTACGCGTTCGCACGAGACAGCGAGAATTATAAGAGATGGTCCATTGCACAAGCTCC

                                2521                                                                  2590
consensus-sensitive  (2179) AAGGTTTGTCTGARRNAAAACTYTTGGCGTTTATYTGTAAGGTGGACCTTCGGATCAGTGCAACCAAAAT
resistant sequence   (2494) AAGGTTTGTCTGAGG-AAAACTCTTGGCGTTTATTTGTCAGGTGGACCTTCGGATCAGTGCAAGCAAAAT

                                2591                                                                  2660
consensus-sensitive  (2249) TCCCTAATGACTTTGTCATGATTGCACGAGATATAGTYGACAAATGTGCTCGAAACCCTYTGGCTATAAG
resistant sequence   (2563) TCCCTAATGACTTTATCATGATTGCACGAGATATAGTTGACAAATGTGCTCGAAACCCTCTGGCTATAAG

                                2661                                                                  2730
consensus-sensitive  (2319) AKTGGTAGGAAGTCTTTTGTGTGGTCAAGACAAGAGTAAGTGGCTTTCATTTCATGAGATMTGTTTAGCC
resistant sequence   (2633) AGTGGTAGGAAGTCTTTTGTGTGGTCAAGACAAGAGTAAGTGGCTTTCATTTCATGAGATCGATTTAGGC

                                2731                                                                  2800
consensus-sensitive  (2389) AACATTAGAAAGAGYCATAATGATATCATGCYAATACTGAACCTAAGTTACCATCATCTTGAACCTCCAA
resistant sequence   (2703) AACATTAGAAAGAGCCATAATGATATCATGCCAATACTGAACCTAAGTTACCATCATCTTGAACCTCCAA
```

Фиг. 1E

```
                                2801                                                                  2870
consensus-sensitive  (2459) TCAKGAGATGCTTTAGTTATTGTGCARTGTTTCCAAAGGATTTCCTTATAGGGAAGAAGACGTTGATAAA
resistant sequence   (2773) TTAAGAGATGCTTTAGTTATTGTGCAGTGTTTCCAAAGGATTTCCTTATAGGGAAGCAGACGCTGATAAA

                                2871                                                                  2940
consensus-sensitive  (2529) CCTTTGGATGGCACAAGGTTATATTGTTCCATTAGACAAAGATCAAAGCATAGATGAYGCTAGTGAGGAA
resistant sequence   (2843) CCTCTGGATGGCACAAGGTTATATTGTTCCGTTAGACAAAGATCAAAGCATAGATGATGCTAGTGAGGAA

                                2941                                                                  3010
consensus-sensitive  (2599) TACATATCAATTTTGYTGCAGAGATGTTTTTTCGAAAACATCGGAACAGAAAAAGATKATGTTATTAAGA
resistant sequence   (2913) TACATATCAATTTTGTTGCGGAGATGTTTTTTCGAAAATGTCGGAGCAGAAAAAGATGGTGTTATTAAGA

                                3011                                                                  3080
consensus-sensitive  (2669) TACATGATCTCATGCATGATATTGCTCAAAATGTCATGGGGAAGGAGCTTTGTACGACAAAAAACATTAG
resistant sequence   (2983) TCCATGATCTCATGCATGATATTGCTCAAAATGTCATGGGGAAGGAGCTTTGTACGACTAAAAACATTAG

                                3081                                                                  3150
consensus-sensitive  (2739) TGGCAGCTTGGATAAAAATGTTCGCCATCTATCTCTTGCCAGAACTAGTTTTGCAAGATACTCTTTYAAT
resistant sequence   (3053) TGGCAGCTTGGATAAAAGTGTTCGCCATCTATCTCTTGCCAGAACTAGTTTTGCAAGATACTCTTTCAAT

                                3151                                                                  3220
consensus-sensitive  (2809) GCAACTCATATTCGCTCCYATTTCTRTGCTGGCTACTGGTGTCAGGAWKCTGAGATAAMCCAGTTYTCAG
resistant sequence   (3123) GCAACTCATATTCGCTCCTATTTCTGTGCTGGCTACTGGTGTCAGGATGCTGAGATAAACCAGTTTTCAG

                                3221                                                                  3290
consensus-sensitive  (2879) TTGAGGCATTAGTACCAAAYTGTTTGTGCCTAAGGGCATTGKACCTSGCTTGGTCGAAGATAAAAAGTKT
resistant sequence   (3193) TTGAGGCATTAGTACCAAACTGTTTGTACCTAAGGGCAATGGACCTCGCTTGGTCGAAGATAAAAAGTTT

                                3291                                                                  3360
consensus-sensitive  (2949) ACCAGACTCRATTGGTGGATTGTTGCATTTGAGGTACTTAGATCTTTCRTATAASGAAGATYTGGAAGTA
resistant sequence   (3263) ACCAGACTCGATTGGTGGATTGTTGCATTTGAGGTACTTAGATCTTTCGTATAACGAAGATCTGGAAGTA
```

Фиг. 1F

```
                                3361                                                                  3430
consensus-sensitive  (3019) CTTCCGAACTCAATTGCYAAACTATATAATCTRCAAACCTTACAATTGAAGGGTTGCAAGAGATTGGAAG
resistant sequence   (3333) CTTCCAAACTCAATTGCTAAACTATATAATCTACAAACCTTACAATTGAAGGGTTGCAAGAGATTGGAAG

                                3431                                                                  3500
consensus-sensitive  (3089) GGTTAYCAAAACATTTGAGCAGGCTGGTTAAGCTTCAAACTTTRGATATATATGGTTGCAAYAATGTAAC
resistant sequence   (3403) GGTTACCAAAACATTTGAGCAGGCTGGTTAAGCTTCAAACTTTGGATATACATGGTTGCAACAATGTAAC

                                3501                                                                  3570
consensus-sensitive  (3159) TTATATGCCCAAAGGCATGGGTAAGATGACTTGCCTTCACACTCTCAGTAAGTTTATAGTGGGTGGAGAA
resistant sequence   (3473) TTATATGCCCAAAGGCATGGGTAAGTTGACTTGCCTTCACACTCTCAGTAAGTTTATAGTGGGTGGAGAA

                                3571                                                                  3640
consensus-sensitive  (3229) GGGARTTGTTCAAGTTGGAAGMAAYGGTTTGATGGGCWGGAAGATCTAAAGGCTCTCAACAACCTAAAGG
resistant sequence   (3543) GGGAGTTGTTCAAGTTGGAAGCAATGTTTTGATGGGTTGGAAGATCTAAAGGCTCTCAATAACCTAAAGG

                                3641                                                                  3710
consensus-sensitive  (3299) GTCATCTGGRAATCCAAATCAGGTGGCCCGAAAATACTACAGATGCTGTCAAGGAAGATGTTAAGAGGGA
resistant sequence   (3613) GTCATCTGGAAATCCAAATCAGGTGGCCCAAAAATACTACAGATGCTGTCAAAGAAGATGTTACGAGGGA

                                3711                                                                  3780
consensus-sensitive  (3369) AGGATTATACYTGAATCATAAGGAACATCTCAATCACATTGTGGTTGATTTCAGATGTGAGGAGGGTGGT
resistant sequence   (3683) AGGATTATACCTGAATCATAAGGAACATCTCAATCACATTGTGGTTGATTTTAGATGTGAGGAGGGTGGT

                                3781                                                                  3850
consensus-sensitive  (3439) GGAAGAATGGATGATGAGGAAGCAAGAAGATTGATGGAAGAGYTGCGGCCACATCCTTATCTTGAAAATT
resistant sequence   (3753) GGAAGAATGGATGATGAGGAAGCAAGAAGATTGATGGAAGAGTTGCGGCCACATCCTTATCTTGAAAATT

                                3851                                                                  3920
consensus-sensitive  (3509) TGGCTGTGAAAGCATAYTATGGTGYGAAAAYGCCTGRTTGGGYAACCCTTCTYCCAAATCTTACAGAGCT
resistant sequence   (3823) TGGCTGTGAAAGCATATTATGGTGTGAAAATGCCTGGTTGGGCAACCCTTCTCCCAAATCTTACAGAGCT
```

Фиг. 1G

```
                                3921                                                                  3990
consensus-sensitive  (3579) TTWTCTTTYTGATTGTGGGGAAYYGGAGWRCCTTCCATGCMTGGGAAACTTGGWTYDTCTRAAMGTYCTC
resistant sequence   (3893) TTTTCTTTCTGATTGTGGGGAACTGGAGAACCTTCCATGCCTGGGAAACTTGGATCATCTAAAAGTCCTC

                                3991                                                                  4060
consensus-sensitive  (3649) CGRCTTTCGCATTTGGCRAAATTGGAGTAYATTGRAGAAGATAGCWCATCAGCTMWTTTCAGKTKTAGGC
resistant sequence   (3963) CGACTTTCGCATTTGGCAAAATTGGAGTACATTGAAGAAGATAGCTCATCAGCTAATTTCAGGTGTAGGC

                                4061                                                                  4130
consensus-sensitive  (3719) CTGGACCRGAAAGTGCAGGACTATCATTATACTTCCCCTCCCTTGAACKCCTTGAGTTGAAGCRTTTGYR
resistant sequence   (4033) CTGGACCAGAAAGTGCAGGACTATCATTATACTTCCCCTCCCTTGAACGCCTTGAGTTGAAGCGTTTGTG

                                4131                                                                  4200
consensus-sensitive  (3789) YAAGTTAAAAGGATGGAGGAGARGGGAAGGGTTAGGAGATGATCACCAGCCTTTTAATGAAAGCAGCAGC
resistant sequence   (4103) TAAGTTAAAAGGATGGAGGAGAGGGGAAGGGTTAGGAGATGATCACCAGCCTTTTAATGAAAGCAGCAGC

                                   ▼Retrotranposon Insertion                                          4270
consensus-sensitive  (3859) AAT-----------------------------------AAGTCATTGAGAATAGAAAGATGCCCATTGC
resistant sequence   (4173) AATACACAAGTCCAATTACAATTATGTCTTCCTCAATTGAAGTCATTGAGAATAGAAAGATGCCCATTGC

                                4271                                                                  4340
consensus-sensitive  (3893) TGACATTTATGCCGCTGTGTCCCAAGACAGAAAAACDGCATTTAGTTGTATTTAATGAAYGACTCCGGAT
resistant sequence   (4243) TGACATTTATGCCGCTGTGTCCCAAGACAGAAAAACTGCATTTAGTTGTATTTAATGAACGACTCCGGAT

                                4341                                                                  4410
consensus-sensitive  (3963) AGTGCATACTAAAGGAGATGAGAATTTCTATGCTCCATTACATTCATCATCATCTGATCCTGAAAACCCG
resistant sequence   (4313) AGTGCATGCTAAGGAGAGATGAGAATTTCTATGCTCCATTACATTCATCATCATCTGATCCTGAAAACCCG

                                4411                                                                  4480
consensus-sensitive  (4033) AGGAGCACTATTCCCATTCCCATGTTAAGAGAGGTATACATAAACAATGTGGCATGGCTAAATTCGCTGC
resistant sequence   (4383) AGGAACACTATTCCCATTCCCATGTTTAGAGAGGTATACATAAACAATGTGGCGTGGCTAAATTCGCTGC
```

Фиг. 1H

```
                                4481                                                                  4550
consensus-sensitive  (4103) CTATGGAGGCTTTTAGGTGTCTCACTCATATGACAATAAAAAACGACAAGGTAGAGAGTTTGGGAGAAGT
resistant sequence   (4453) CTATGGAGGCTTTTAGGTGTCTCACTCATATGACAATAAAAAACGACGAGGTAGAGAGTTTGGGAGAAGT

                                4551                                                                  4620
consensus-sensitive  (4173) TGGGGAGGTGTTTCGGAGCTRCTCATCTTCTTTGCGATCCTTGAATATCACAGGTTGCTCCAACTTAAGA
resistant sequence   (4523) TGGAGAGGTGTTTCGGAGCTGCTCATCTTCTTTGCGATCCTTGAATATCACAGGTTGCTCCAACTTAAGA

                                4621                                                                  4690
consensus-sensitive  (4243) AGTGTTTCTGGAGGGCTGGAGCATCTCACTRCTTTGGAGATKTTAGAAATATACGACACCCATAAGCTGA
resistant sequence   (4593) AGTGTTTCTGGAGGGCTGGAGCATCTCACTGCTTTGGAGATGTTAGAAATATACGACACCCATAAGCTGA

                                4691                                                                  4760
consensus-sensitive  (4313) GTCTWTCAGAAGACCCAGAAGGTGTTGTGCCATGGAAATCCCTTCATCACTCCCTCAGCTACTTGMAATT
resistant sequence   (4663) GTCTATCAGAAGACCCAGAAGGTGTTGTGCCATGGAAATCCCTTCATCACTCCCTCAGCTACTTGCAACT

                                4761                                                                  4830
consensus-sensitive  (4383) GATGAATCTCCCWCAGCTGGTCAACCTGCCTGATTCGATGCAGTTCTTGGYCTCCCTCCAAACCCTTTCA
resistant sequence   (4733) GATGAATCTCCCACAGCTGGTCAACCTGCCTGATTCGATGCAGTTCTTGGCTGCCCTCCGAACTCTTTCA

                                4831                                                                  4900
consensus-sensitive  (4453) ATGGTGCATTGCAGTAAACTGGAATCAGTGCCAGATTGGATGCCCMGACTCACTTCYCTCAGGAAGCTTA
resistant sequence   (4803) ATAGTGCATTGCACTAAACTGCAATCAGTGCCAGATTGGATGCCCAGACTCACTTCTCTCAGGAAGCTTA

                                4901                                                                  4970
consensus-sensitive  (4523) TGGTTTCATTCTGTTCCGCACATCTGGAGAGAAGATGYCAAAATCCAACTGGGGTGGACTGGCCTAACAT
resistant sequence   (4873) TGGTTTCATTCTGTTCCGCACATCTGGAGAGAAGATGCCAAAATCCAACTGGGGTGGACTGGCCTAACAT

                                4971                                                               5037
consensus-sensitive  (4593) TCAACACATCCCCTSCATTGATGTCACCTCTAGCCGTCCTAAGTTTTTAGTGTTGCCGTATGAATAG
resistant sequence   (4943) TCAACACATCCCCTCCATTGATGTCACCTCTAGCCTTCCTAAGTTTTTAGTGTTGCCGTATGAATAG
```

Фиг. 1I

```
                        1                                                                        70
Res. sequence      (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSRLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence      (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence2     (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence3     (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence4     (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence5     (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence6     (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence7     (1) --------------------------------------------STINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence8     (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence9     (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence10    (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence11    (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence12    (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence13    (1) --------------------------------------------STINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence14    (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence15    (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence16    (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence17    (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence18    (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence19    (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence20    (1) MDVVGTALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence21    (1) MDVVGSALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRIVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence22    (1) MDVVGSALSAAQSLFAALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRIVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
```

Фиг. 2A

```
                        71                                                                  140
Res. sequence     (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence1    (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence2    (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence3    (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence4    (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence5    (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence6    (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence7    (28) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence8    (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence9    (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence10   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence11   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence12   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence13   (28) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence14   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence15   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence16   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence17   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence18   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGLKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence19   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence20   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence21   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYKMSQGVKKIKKKLDVIAYNHQF
Sen. sequence22   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYKMSQGVKKIKKKLDVIAYNHQF
```

Фиг. 2B

```
                       141                                                                  210
Res. sequence    (141) SFKIDLEPMKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence1   (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence2   (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence3   (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence4   (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence5   (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence6   (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence7    (98) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence8   (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence9   (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence10  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence11  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence12  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence13   (98) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence14  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence15  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence16  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence17  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence18  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDMSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence19  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence20  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence21  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLFLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence22  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLFLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
```

Фиг. 2C

```
                       211                                                                  280
Res. sequence    (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKILATATGKNHEGSTMDQVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence1   (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence2   (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLQEQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence3   (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLQEQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence4   (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLQEQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence5   (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLQEQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence6   (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence7   (168) DPRVRTAFPLRCWNCL*-----------------------------------------------------
Sen. sequence8   (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLQEQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence9   (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLQEQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence10  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence11  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence12  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence13  (168) DPRVRTAFPLRCWNCL*-----------------------------------------------------
Sen. sequence14  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence15  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence16  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence17  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLQEQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence18  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVFDQDQKQLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDQVQTQLRE-LCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence19  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence20  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence21  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQNQLDVKEILGKILSTATGKNHKGSTMDQVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence22  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQNQLDVKEILGKILSTATGKNHKGSTMDQVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
```

Фиг. 2D

```
                        281                                                                                  350
Res. sequence    (281) WNENPNQLRDLVEFFMGGRSRNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQAKFP
Sen. sequence1   (281) WNENPNQLRYLVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence2   (281) WNENPNQLRXXXXFFMGGQRGNWIVVTTRSHETTRIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence3   (281) WNENPNQLRDLGKFFMGGQRGNWIVVTTRSHETTRIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence4   (281) WNENPNQLRDXVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETTRIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence5   (281) WNENPNQLXXXXXFFMGGQRGNWIVVTTRSHETTRIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence6   (281) WNENPNQLRIXVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence7   (184) ------------------------------------------------------------------------
Sen. sequence8   (281) WNENPNQLRXXXXFFMGGQRGNWIVVTTRSHETTRIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence9   (281) WNENPNQLRDXVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETTRIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence10  (281) WNENPNQLRYLVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence11  (281) WNENPNQLRYLVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence12  (281) WNENPNQLXXXXXFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence14  (281) WNENPNQLRILVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence15  (281) WNENPNQLRXXXXFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence16  (281) WNENPNQLRXXVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence17  (281) WNENPNQLRDLVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETTRIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence18  (280) WNENPNQLRDLVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence19  (281) WNENPNQLRILVEFFMXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence20  (281) WNENPNQLRDLVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence21  (281) WNENPNQLRDLVEFFMGXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
Sen. sequence22  (281) WNENPNQLRXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
```

Фиг. 2E

```
                        351                                                                                  420
Res. sequence    (351) NDFIMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEIDLGNIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIK
Sen. sequence1   (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence2   (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMLILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence3   (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMLILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence4   (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMLILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence5   (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMLILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence6   (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence8   (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMLILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence9   (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMLILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence10  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence11  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence12  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence14  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence15  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence16  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence17  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMLILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence18  (350) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence19  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence20  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence21  (333) XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
Sen. sequence22  (351) XXXXXXXXXXXDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEXCLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
```

Фиг. 2F

```
                        421                                                                                  490
Res. sequence    (421) RCFSYCAVFPKDFLIGKQTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLRRCFFENVGAEKDGVIKIH
Sen. sequence1   (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence2   (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence3   (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence4   (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence5   (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence6   (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence8   (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence9   (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence10  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence11  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence12  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence14  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence15  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence16  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence17  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence18  (420) RCFSYCVVFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDDVIKIH
Sen. sequence19  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence20  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence21  (378) XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
Sen. sequence22  (421) RCFSYCAVFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILXQRCFFENIGTEKDDVIKIH
```

Фиг. 2G

```
                        491                                                                   560
Res. sequence    (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKSVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFCAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence1   (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence2   (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEIXQFSVE
Sen. sequence3   (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence4   (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence5   (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFXAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence6   (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence8   (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence9   (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence10  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence11  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence12  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence14  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence15  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence16  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence17  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence18  (490) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQNAEINQFSVE
Sen. sequence19  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence20  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFXAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence21  (448) XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXAGYWCQESEINQFSVE
Sen. sequence22  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
```

Фиг. 2H

```
                        561                                                                   630
Res. sequence    (561) ALVPNCLYLRAMDLAWSKIKSLPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence1   (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence2   (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence3   (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence4   (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence5   (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence6   (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence8   (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence9   (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence10  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence11  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence12  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence14  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence15  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence16  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence17  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence18  (560) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDISYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence19  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence20  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence21  (504) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSLPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence22  (533) XXXXNCLCLRALDLAWSKIKSLPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
```

Фиг. 2I

```
                        631                                                                   700
Res. sequence    (631) PKHLSRLVKLQTLDIHGCNNVTYMPKGMGKLTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQCFDGLEDLKALNNLKGH
Sen. sequence1   (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence2   (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence3   (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence4   (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence5   (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence6   (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence8   (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence9   (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence10  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence11  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence12  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence14  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence15  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence16  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence17  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence18  (630) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH
Sen. sequence19  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence20  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence21  (574) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKKRFDGLEDLKALNNLKGH
Sen. sequence22  (599) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKKRFDGLEDLKALNNLKGH
```

Фиг. 2J

```
                     701                                                                   770
Res. sequence   (701) LEIQIRWPKNTTDAVKEDVIREGLYLNHKEHLNHIVVDFRCEEGGGRMDDEEARRLMEELRPHPYLENLA
Sen. sequence1  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVDFRCEEGGGRMDDEEARRLMEELRPHPYLENLA
Sen. sequence2  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence3  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence4  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence5  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNH--------------------------------------------
Sen. sequence6  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLN---------------------------------------------
Sen. sequence8  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNH--------------------------------------------
Sen. sequence9  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNH--------------------------------------------
Sen. sequence10 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVDFRCEEGGGRMDDEEARRLMEELRPHPYLENLA
Sen. sequence11 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence12 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence14 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence15 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence16 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence17 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence18 (700) LEIQIRWPENTTDVVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence19 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence20 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence21 (644) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNH--------------------------------------------
Sen. sequence22 (669) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
```

Фиг. 2K

```
                     771                                                                   840
Res. sequence   (771) VKAYYGVKMPGWATLLPNLTELFLSDCGELENLPCLGNLDHLKVLRLSHLAKLEYIEEDSSSANFRCRPG
Sen. sequence1  (771) VKAYYGAKMPGWATLLPNLTELYLSDCGESECLPCMGNLDCLKVLRLSHLAKLEYIEEDSTSANFSFRPG
Sen. sequence10 (771) VKAYYGAKMPGWATLLPNLTELYLSDCGESECLPCMGNLDCLKVLRLSHLAKLEYIEEDSTSANFSFRPG


                     841                                                                   910
Res. sequence   (841) PESAGLSLYFPSLERLELKRLCKLKGWRRGEGLGDDHQPFNESSS>Ret.Ins<NTQVQLQLCLPQLKSLRIERCPLLT
Sen. sequence1  (841) PESAGLSLYFPSLELLELKRLHKLKGWRRREGLGDDHQPFNESSS>Ret.Ins<-------------------------
Sen. sequence10 (841) PESAGLSLYFPSLELLELKRLHKLKGWRRREGLGDDHQPFNESSS>Ret.Ins<-------------------------


                     911                                                                   980
Res. sequence   (911) FMPLCPKTEKLHLVVFNERLRIVHAKRDENFYAPLHSSSSDPENPRNTIPIPMFREVYINNVAWLNSLPM


                     981                                                                  1050
Res. sequence   (981) EAFRCLTHMTIKNDEVESLGEVGEVFRSCSSSLRSLNITGCSNLRSVSGGLEHLTALEMLEIYDTHKLSL


                    1051                                                                  1120
Res. sequence  (1051) SEDPEGVVPWKSLHHSLSYLQLMNLPQLVNLPDSMQFLAALRTLSIVHCTKLQSVPDWMPRLTSLRKLMV


                    1121                                   1163
Res. sequence  (1121) SFCSAHLERRCQNPTGVDWPNIQHIPSIDVTSSLPKFLVLPYE
```

Фиг. 2L

```
                     1                                                                    70
Res. sequence     (1) MERVVYRWNTAETAGHLWPTNPKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSRLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence1    (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNQKLILIPY-ALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence2    (1) MERVVYRWNTAETAGHLWPTNPKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence3    (1) MERVVYRWNTAETAGHLWPTNPKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence4    (1) MERVVYRWNTAETAGHLWPTNPKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence5    (1) MERVVYRWNTAETAGHLWPTNPKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence6    (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNQKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence7    (1) ------------------------------------------------------------STINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence8    (1) MERVVYRWNTAETAGHLWPTNPKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence9    (1) MERVVYRWNTAETAGHLWPTNPKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence10   (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNQKLILIPY-ALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence11   (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNQKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence12   (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNQKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence13   (1) ------------------------------------------------------------STINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence14   (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNQKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence15   (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNQKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence16   (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNQKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence17   (1) MERVVYRWNTAETAGHLWPTNPKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence18   (1) MERVVYRWNTAETAGHLWPTNPKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence19   (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNQKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence20   (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNQKLILIPYSALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence21   (1) ------------------------------ALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRIVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
Sen. sequence22   (1) ------------------------------ALQSSELKEILSIFGYKSQLDDLQRIVSTINAVFRDAETKQELTHEAQHWLEEL
```

Фиг. 3A

```
                        71                                                                  140
Res. sequence     (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence1    (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence2    (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence3    (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence4    (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence5    (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence6    (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence7    (28) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence8    (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence9    (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence10   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence11   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence12   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence13   (28) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence14   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence15   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence16   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence17   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence18   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGLKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence19   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence20   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYRMSRGVKKIKKKLDAIAYNHQF
Sen. sequence21   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYKMSQGVKKIKKKLDVIAYNHQF
Sen. sequence22   (71) KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIAYKMSQGVKKIKKKLDVIAYNHQF
```

Фиг. 3B

```
                       141                                                                 210
Res. sequence    (141) SFKIDLEPMKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence1   (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence2   (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence3   (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence4   (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence5   (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence6   (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence7    (98) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence8   (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence9   (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence10  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence11  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence12  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence13   (98) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence14  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence15  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence16  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence17  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence18  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDMSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence19  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence20  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLLLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence21  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLFLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
Sen. sequence22  (141) SFKIDLEPIKERRLETGSVVNAGDIIGREDDLEKIVGLFLDSNIQRDVSFLTIVGMGGLGKTALAQLVYN
```

Фиг. 3C

```
                       211                                                                 280
Res. sequence    (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKILATATGKNHEGSTMDQVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence1   (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence2   (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLQEQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence3   (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLQEQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence4   (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLQEQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence5   (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLQEQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence6   (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence7   (168) DPRVRTAFPLRCWNCL*-------------------------------------------------------
Sen. sequence8   (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLQEQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence9   (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLQEQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence10  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence11  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence12  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence13  (168) DPRVRTAFPLRCWNCL*-------------------------------------------------------
Sen. sequence14  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence15  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence16  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence17  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLQEQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence18  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVFDQDQKQLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDQVQTQLRE-LCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence19  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence20  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKKLDVKEILGKILSTATGKNHEGSTMDHVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence21  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQNQLDVKEILGKILSTATGKNHKGSTMDQVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
Sen. sequence22  (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQNQLDVKEILGKILSTATGKNHKGSTMDQVQTQLREQLCGKRYLLVLDDV
```

Фиг. 3D

```
                    281                                                                  350
Res. sequence   (281) WNENPNQLRDLVEFFMGGRSRNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQAKFP
Sen. sequence1  (281) WNENPNQLRYLVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence2  (281) WNENPNQLRXXXXFFMGGQRGNWIVVTTRSHETTRIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence3  (281) WNENPNQLRDLGKFFMGGQRGNWIVVTTRSHETTRIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence4  (281) WNENPNQLRDXVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETTRIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence5  (281) WNENPNQLXXXXXFFMGGQRGNWIVVTTRSHETTRIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence6  (281) WNENPNQLRIXVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence7  (184) ------------------------------------------------------------------------
Sen. sequence8  (281) WNENPNQLRXXXXFFMGGQRGNWIVVTTRSHETTRIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence9  (281) WNENPNQLRDXVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETTRIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence10 (281) WNENPNQLRYLVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence11 (281) WNENPNQLRYLVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence12 (281) WNENPNQLXXXXXFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence14 (281) WNENPNQLRILVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence15 (281) WNENPNQLRXXXXFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence16 (281) WNENPNQLRXXVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence17 (281) WNENPNQLRDLVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETTRIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence18 (280) WNENPNQLRDLVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence19 (281) WNENPNQLRILVEFFMXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence20 (281) WNENPNQLRDLVEFFMGGQRGNWIVVTTRSHETARIIRDGPLHKLQGLSEENSWRLFVRWTFGSVQPKFP
Sen. sequence21 (281) WNENPNQLRDLVEFFMGXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
Sen. sequence22 (281) WNENPNQLRXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
```

Фиг. 3E

```
                    351                                                                  420
Res. sequence   (351) NDFIMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEIDLGNIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIK
Sen. sequence1  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence2  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMLILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence3  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMLILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence4  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMLILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence5  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMLILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence6  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence8  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMLILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence9  (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMLILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence10 (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence11 (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence12 (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence14 (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence15 (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence16 (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence17 (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMLILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence18 (350) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence19 (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence20 (351) NDFVMIARDIVDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEICLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
Sen. sequence21 (333) XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
Sen. sequence22 (351) XXXXXXXXXXXDKCARNPLAIRVVGSLLCGQDKSKWLSFHEXCLANIRKSHNDIMPILNLSYHHLEPPIR
```

Фиг. 3F

```
                    421                                                                  490
Res. sequence   (421) RCFSYCAVFPKDFLIGKQTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLRRCFFENVGAEKDGVIKIH
Sen. sequence1  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence2  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence3  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence4  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence5  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence6  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence8  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence9  (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence10 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence11 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence12 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence14 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence15 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence16 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence17 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence18 (420) RCFSYCVVFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDDVIKIH
Sen. sequence19 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence20 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILLQRCFFENIGTEKDYVIKIH
Sen. sequence21 (378) XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
Sen. sequence22 (421) RCFSYCAVFPKDFLIGKKTLINLWMAQGYIVPLDKDQSIDDASEEYISILXQRCFFENIGTEKDDVIKIH
```

Фиг. 3G

```
                          491                                                                   560
Res. sequence    (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKSVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFCAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence1   (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence2   (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEIXQFSVE
Sen. sequence3   (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence4   (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence5   (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFXAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence6   (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence8   (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence9   (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence10  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence11  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence12  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence14  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence15  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence16  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence17  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence18  (490) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQNAEINQFSVE
Sen. sequence19  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence20  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFXAGYWCQDAEINQFSVE
Sen. sequence21  (448) XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXAGYWCQESEINQFSVE
Sen. sequence22  (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
```

Фиг. 3H

```
                          561                                                                   630
Res. sequence    (561) ALVPNCLYLRAMDLAWSKIKSLPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence1   (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence2   (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence3   (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence4   (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence5   (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence6   (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence8   (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence9   (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence10  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence11  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence12  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence14  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence15  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence16  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence17  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence18  (560) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDISYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence19  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence20  (561) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence21  (504) ALVPNCLCLRALDLAWSKIKSLPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
Sen. sequence22  (533) XXXXNCLCLRALDLAWSKIKSLPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVLPNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL
```

Фиг. 3I

```
                          631                                                                   700
Res. sequence    (631) PKHLSRLVKLQTLDIHGCNNVTYMPKGMGKLTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQCFDGLEDLKALNNLKGH
Sen. sequence1   (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence2   (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence3   (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence4   (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence5   (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence6   (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence8   (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence9   (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence10  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence11  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence12  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence14  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence15  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence16  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence17  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence18  (630) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH
Sen. sequence19  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence20  (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH
Sen. sequence21  (574) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKKRFDGLEDLKALNNLKGH
Sen. sequence22  (599) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGGEGSCSSWKKRFDGLEDLKALNNLKGH
```

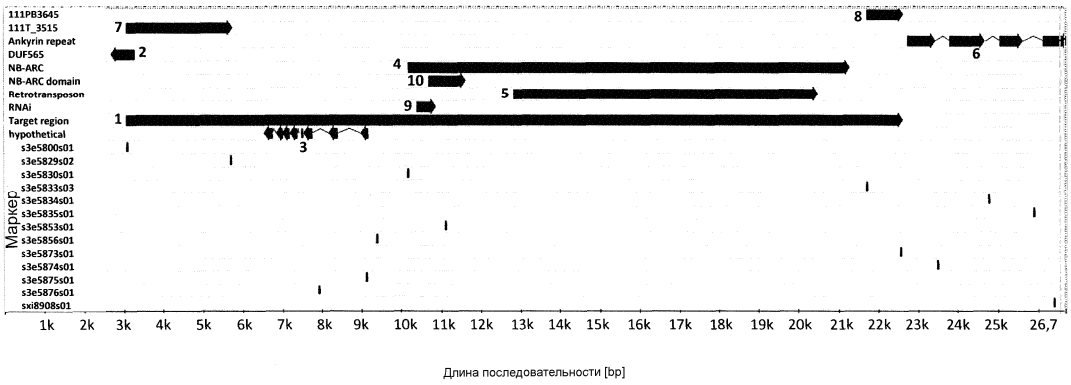
Фиг. 3J

```
                     701                                                                                  770
Res. sequence    (701) LEIQIRWPKNTTDAVKEDVIREGLYLNHKEHLNHIVVDFRCEEGGGRMDDEEARRLMEELRPHPYLENLA
Sen. sequence1   (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVDFRCEEGGGRMDDEEARRLMEELRPHPYLENLA
Sen. sequence2   (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence3   (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence4   (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence5   (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNH--------------------------------------------
Sen. sequence6   (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLN---------------------------------------------
Sen. sequence8   (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNH--------------------------------------------
Sen. sequence9   (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNH--------------------------------------------
Sen. sequence10  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVDFRCEEGGGRMDDEEARRLMEELRPHPYLENLA
Sen. sequence11  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence12  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence14  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence15  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence16  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence17  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence18  (700) LEIQIRWPENTTDVVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence19  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence20  (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
Sen. sequence21  (644) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNH--------------------------------------------
Sen. sequence22  (669) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKREGLYLNHKEHLNHIVVD--------------------------------
```

Фиг. 3K

```
                     771                                                                                  840
Res. sequence    (771) VKAYYGVKMPGWATLLPNLTELFLSDCGELENLPCLGNLDHLKVLRLSHLAKLEYIEEDSSSANFRCRPG
Sen. sequence1   (771) VKAYYGAKMPGWATLLPNLTELYLSDCGESECLPCMGNLDCLKVLRLSHLAKLEYIEEDSTSANFSFRPG
Sen. sequence10  (771) VKAYYGAKMPGWATLLPNLTELYLSDCGESECLPCMGNLDCLKVLRLSHLAKLEYIEEDSTSANFSFRPG

                     841                                                                                  910
Res. sequence    (841) PESAGLSLYFPSLERLELKRLCKLKGWRRGEGLGDDHQPFNESSS>Ret.Ins<NTQVQLQLCLPQLKSLRIERCPLLT
Sen. sequence1   (841) PESAGLSLYFPSLELLELKRLHKLKGWRRREGLGDDHQPFNESSS>Ret.Ins<-------------------------
Sen. sequence10  (841) PESAGLSLYFPSLELLELKRLHKLKGWRRREGLGDDHQPFNESSS>Ret.Ins<-------------------------

                     911                                                                                  980
Res. sequence    (911) FMPLCPKTEKLHLVVFNERLRIVHAKRDENFYAPLHSSSSDPENPRNTIPIPMFREVYINNVAWLNSLPM

                     981                                                                                 1050
Res. sequence    (981) EAFRCLTHMTIKNDEVESLGEVGEVFRSCSSSLRSLNITGCSNLRSVSGGLEHLTALEMLEIYDTHKLSL

                    1051                                                                                 1120
Res. sequence   (1051) SEDPEGVVPWKSLHHSLSYLQLMNLPQLVNLPDSMQFLAALRTLSIVHCTKLQSVPDWMPRLTSLRKLMV

                    1121                                   1163
Res. sequence   (1121) SFCSAHLERRCQNPTGVDWPNIQHIPSIDVTSSLPKFLVLPYE
```

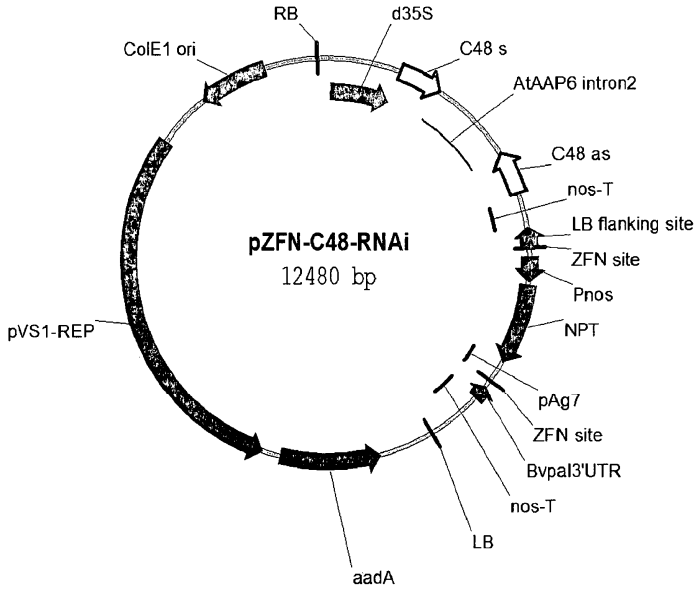
Фиг. 3L



Фиг. 4

Рекомбинантная линия	Популяция	Целевая область / Расположение (bp) / Маркер: s3e5299xxx (9354172)	s3e5299s02 (9354296)	s3m0090s01 (9404779)	s3mp0090s1 (9405037)	s3e5800s01 (9411766)	s3e5829s02 (9414333)	s3e5876s01 (9416651)	s3e5875s01 (9417771)	s3e5856s01 (9418031)	s3e5830s01 (9418784)	s3e5853s01 (9419705)	s3e5833s03 (9430745)	s3e5873s01 (9431596)	s3e5874s01 (9432522)	s3e5834s01 (9433793)	s3e5835s01 (9434936)	sxl8908s01 (9435438)	s3e5332xxx (9442775)	Растения: Количество потомков	Number RR	Number Rs	Number ss	Данные ELISA: Среднее	Среднее RR	Среднее Rs	Среднее ss	Сплайсинг: Population splices	DIFF_RR-ss	T-Test	Wilcoxon	Assertion: Положение гена
ZR11007_03075	111T_3515	h	h	H	h	H	B	b	b	b	b	b	b	b	b	b	b	b	B	152	45	61	36	0.161	0.282	0.107	0.117	нет	0.165	0.96	0.54	справа от s3e5800s01
ZR08093_02718	111PB3553	H	H	H	H	H	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	177	40	94	43	2.686	2.608	2.736	2.652	нет	-0.04	0.39	0.43	справа от s3e5800s01
ZR08093_04549	111PB3857	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	H	H	H	H	H	H	50	14	30	7	2.00	1.94	2.09	1.89	нет	0.05	0.54	0.51	слева от s3e5873s01
ZR08093_05621	111PB3645	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	B	B	B	B	B	73	27	28	17	2.334	1.777	2.397	3.091	да	-1.313	0.00	0.00	слева от s3e5874s01
ZR08093_03547	111PB3579	H	H	H	H	H	H	h	h	h	h	h	H	-	-	A	A	A	A	177	41	97	39	1.703	1.121	1.683	2.474	да	-1.35	0.00	0.00	слева от s3e5834s01
ZR08093_02513	111PB3546	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	B	B	B	B	174	45	87	42	1.848	1.146	1.845	2.630	да	-1.48	0.00	0.00	слева от s3e5834s01
ZR08093_03702	111PB3585	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	B	B	B	B	79	13	45	20	1.776	0.699	1.455	3.183	да	-2.484	0.00	0.00	слева от s3e5834s01
ZR08093_01718	111PB3523	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	B	B	169	50	76	43	1.736	1.157	1.786	2.466	да	-1.31	0.00	0.00	слева от s3e5834s01
																				1051												

Фиг. 5



Фиг. 6