(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201990837 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.09.30

(22) Дата подачи заявки
2017.09.28

(51) Int. Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
G01N 11/00 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)

(54) АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ НИЗКОЙ ВЯЗКОСТЬЮ, И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

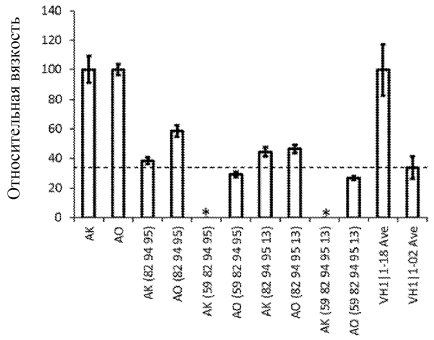
(31) **62/401,770; 62/430,773; 62/546,469**
(32) **2016.09.29; 2016.12.06; 2017.08.16**
(33) **US**
(86) **PCT/US2017/053967**
(87) **WO 2018/064307 2018.04.05**
(88) **2018.07.05**

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Хух Джун, Стивенсон Рики, Бондаренко Павел, Николс Эндрю, Рен Да, Агравал Неерай Джагдиш, Смит Ричард (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения антигенсвязывающих белков, характеризующихся пониженной вязкостью. Способ осуществляют с помощью замещения остатков в подсемействах вариабельных доменов, характеризующихся высокой вязкостью, остатками из подсемейств, коррелирующих с низкой вязкостью. Способ дополнительно включает осуществление замены остатков в Fc-домене остатками, ассоциированными с низкой вязкостью, и добавление заряженных остатков к С-концу Fc-домена. Настоящее изобретение дополнительно относится к антигенсвязывающим белкам, получаемым с помощью данного способа.



201990837 A1

201990837 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-556006EA/032

АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ НИЗКОЙ ВЯЗКОСТЬЮ, И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/546469, поданной 16 августа 2017 г.; предварительной заявки на патент США № 62/430773, поданной 06 декабря 2016 г.; и предварительной заявки на патент США № 62/401770, поданной 29 сентября 2016 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Данное изобретение относится к биофармацевтическим препаратам, в частности, к терапевтическим антигенсвязывающим белкам, способам их применения, фармацевтическим композициям на их основе и способам их получения. В частности, данное изобретение относится к антигенсвязывающим белкам, в частности, к антителам, мутированным для снижения вязкости.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] В данный документ включен посредством ссылки во всей своей полноте перечень последовательностей под названием "A-2063-WO-PCT_ST25", содержащий от SEQ ID NO:1 до SEQ ID NO:383, которые включают последовательности нуклеиновых кислот и/или аминокислотные последовательности, раскрытые в данном документе. Перечень последовательностей подан согласно данному документу в текстовом формате ASCII через файловую систему EFS и, таким образом, составляет как бумажную, так и его машиночитаемую форму. Перечень последовательностей был впервые создан с применением PatentIn 16 августа 2017 г. и имеет размер 4,32 МБ.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] В настоящее время моноклональные антитела (mAb) представляют собой наиболее популярный вид современных терапевтических белков на рынке и в стадии разработки. Различия между антителами преимущественно заключаются в

антигенсвязывающих доменах или участках, определяющих комплементарность (CDR). Считается, что эти различия в CDR приводят к различиям в склонности к временным белок-белковым взаимодействиям, которые проявляются как объемная вязкость раствора. Несколько групп описали присутствие обратимых кластеров антител в вязких растворах антител (преимущественно димеров). Было предложено несколько теоретических описаний вязкости полимеров для объяснения взаимодействий этих кластеров в качестве механизма поведения объемной вязкости раствора.

[0004] Антитела обычно действуют как антагонисты, и поэтому для блокирования нежелательных взаимодействий требуются большие количества, часто превышающие 100 мг на дозу. Для удобства пациента однократная подкожная инъекция объемом 1 мл является наиболее предпочтительным способом введения. Необходимость введения больших количеств mAb в относительно небольшом объеме требует составов с высокой концентрацией, равной или превышающей 100 мг/мл. Антитела представляют собой крупные биополимеры со значениями молекулярной массы приблизительно 150 кДа, и их высокие концентрации приводят к высокому напряжению сдвига и высокой вязкости из-за белок-белковых взаимодействий и взаимодействий белок-стенка во время фильтрации и прохождения через инъекционные иглы и в подкожном пространстве. Высокая вязкость создает проблемы при производстве терапевтических антигенсвязывающих белков, а также при их введении пациентам, включая чрезмерно высокое противодавление во время инъекций, приводящее к неисправности инъекционных устройств, затруднение ручного введения, снижение биодоступности и дискомфорт пациента.

[0005] Разработка и применение растворов терапевтических моноклональных антител с высокой концентрацией ускорились, поскольку стоимость производства биофармацевтических препаратов снизилась. В некоторых случаях эти растворы антител обладают характеристиками вязких растворов, которые могут затруднять производство и введение предполагаемой дозы. Различия в CDR, которые, по-видимому, определяют, является ли антитело "вязким" или "не вязким", вероятно, связаны со склонностью CDR

обеспечивать управление белок-белковым взаимодействием.

[0006] В отрасли предпринимаются значительные усилия, чтобы понять природу взаимодействий, ведущих к высокой вязкости, и снизить вязкость составов антител, характеризующихся высокой вязкостью. Наиболее важные параметры, влияющие на вязкость составов антител, включают следующее.

Межмолекулярные взаимодействия, определяемые pI белка и pH раствора. Cheng et al. (2013), "Linking the solution viscosity of an IgG2 monoclonal antibody to its structure as a function of pH and temperature", J. Pharm Sci. 102: 4291-4304.

Взаимодействия зарядов. Yadav et al. (2012), "Viscosity behavior of high-concentration monoclonal antibody solutions: correlation with interaction parameter and electroviscous effects", J. Pharm Sci. 101: 998-1011; Yadav et al. (2012), "The influence of charge distribution on self-association and viscosity behavior of monoclonal antibody solutions". Mol Pharm 9(4): 791-802; Singh et al. (2014), "Dipole-Dipole Interaction in Antibody Solutions: Correlation with Viscosity Behavior at High Concentration", Pharm Res. 31(9): 2549-2558; Chaudhri et al. (2013), "The role of amino acid sequence in the self-association of therapeutic monoclonal antibodies: insights from coarse-grained modeling", J. Phys. Chem. B 117: 1269-1279.

Гидрофобные взаимодействия. Guo et al. (2012), "Structure-activity relationship for hydrophobic salts as viscosity-lowering excipients for concentrated solutions of monoclonal antibodies", Pharm Res 29: 3102-3109.

[0007] Наибольшая вязкость раствора наблюдалась в условиях с наиболее отрицательным параметром диффузионного взаимодействия kD, наибольшим кажущимся радиусом и наименьшим суммарным зарядом. Neergaard et al. (2013), "Viscosity of high concentration protein formulations of monoclonal antibodies of the IgG1 and IgG4 subclass - prediction of viscosity through protein-protein interaction measurements", Eur. J. Pharm Sci. 49: 400-410. Параметр диффузионного взаимодействия (kD), компонент второго вириального осмотического коэффициента (B(2)), хорошо коррелирует (R> 0,9) с вязкостью концентрированных

растворов mAb, в то время как суммарный заряд mAb коррелирует слабо (R <0,6), указывая на то, что слабые межмолекулярные взаимодействия важны для управления вязкоупругим поведением концентрированных растворов mAb. Connolly, et al. (2012), "Weak interactions govern the viscosity of concentrated antibody solutions: high-throughput analysis using the diffusion interaction parameter", Biophys. J. 103: 69-78. В исследовании, о котором сообщается в данном описании, использовали первичные последовательности, связанные с 3D-структурой. См. Honegger et al. (2001), "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool", J. Mol. Biol. 309: 657-670. Значения вязкости некоторых молекул mAb измеряли для разработки модели прогнозирования вязкости mAb с помощью алгоритмов машинного обучения. Расположение в структуре, заряд и гидрофобность были основными параметрами аминокислот, применяемыми для модели.

[0008] Вязкость моноклональных антител оценивали с использованием молекулярной информации из следующих статей: Li, L. et al. (2014), "Concentration dependent viscosity of monoclonal antibody solutions: explaining experimental behavior in terms of molecular properties", Pharm. Res. 31: 3161-3178; и Sharma et al. (2014), "In silico selection of therapeutic antibodies for development: viscosity, clearance, and chemical stability", Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 111: 18601-6.

[0009] Конечным результатом взаимодействий между антителами является либо расширенная временная сеть взаимодействий (перколирующая сеть), которая приводит к образованию вязкого раствора, либо образование более крупных олигомеров, которые затем каким-то образом влияют на реологию раствора в виде более крупных структур. В исследованиях, представленных в данном описании, небольшое количество вязких антител применяли в качестве объекта для биохимического и биофизического анализа в попытке определить специфические белок-белковые взаимодействия, которые могут привести к получению вязкого раствора антител.

[0010] Подход нумерации Aho применяли в прошлом для

улучшения стабильности и других биофизических свойств. Ewert et al. (2003), "Structure-based improvement of the biophysical properties of immunoglobulin VH domains with a generalizable approach", Biochemistry 42: 1517-1528; Ewert et al. (2003), "Biophysical properties of human antibody variable domains", J. Mol. Biol. 325: 531-553; Ewert et al. (2004), "Stability improvement of antibodies for extracellular and intracellular applications: CDR grafting to stable frameworks and structure-based framework engineering", Methods 34: 184-199; и Rothlisberger et al. (2005), "Domain interactions in the Fab fragment: a comparative evaluation of the single-chain Fv and Fab format engineered with variable domains of different stability", J Mol. Biol. 347: 773-789. Систему нумерации Aho также применяли в прошлом для снижения склонности к агрегации. Borras et al. (2013), патент США № 8545849.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] Данное изобретение относится к способам снижения вязкости антигенсвязывающих белков путем модификации последовательностей в каркасных областях и/или Fc-домене, которые, как показано, ассоциированы с высокой вязкостью.

[0012] В следующем подробном описании способа все аминокислоты вариабельной области идентифицированы согласно нумерации Aho, все аминокислоты из консервативных областей идентифицированы согласно нумерации EU. Нумерация Aho выровнена и коррелирует с другими основными схемами нумерации, включая EU (Edelman et al. (1969), "The covalent structure of an entire gamma immunoglobulin molecule", Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 63, 78-85), Kabat (Kabat et al. (1991), Sequences of proteins of immunological interest, Fifth Edition. NIH Publication No. 91-3242), Chothia (Chothia et al., (1992), "Structural repertoire of the human VH segments", J.Mol.Biol. **227:** 799-817); (Tomlinson et al., (1995), "The structural repertoire of the human V kappa domain", EMBO J 14: 4628-4638). Любую из четырех систем нумерации можно взаимозаменяемо применять для идентификации предпочтительных аминокислотных замен, описанных в данном описании.

[0013] Если антигенсвязывающий белок предусматривает подсемейство VH1|1-18 зародышевого типа, способ включает модификацию последовательности VH1 с включением одной или нескольких замен, выбранных из $82X^1$, $94X^2$ и $95X^3$, где X^1 представляет собой основные остатки (R, K или H), X^2 представляет собой полярный незаряженный остаток (S, T, N или Q), и X^3 представляет собой основной остаток (R, K или H). Все остатки идентифицированы согласно системе нумерации Aho. Предпочтительными мутациями для подсемейства VH1|1-18 зародышевого типа являются 82R, 94S и 95R. Способ, применяемый в отношении подсемейства VH1|1-18 зародышевого типа, может дополнительно включать замену $59X^{20}$, где X^{20} представляет собой основной остаток (R, K или H), с предпочтительной мутацией 59K.

[0014] Если антигенсвязывающий белок предусматривает подсемейство VH3|3-33 зародышевого типа, способ включает модификацию последовательности VH3 с включением одной или нескольких замен, выбранных из $1X^4$, $17X^5$ и $85X^6$, где X^4 представляет собой отрицательно заряженный остаток (D или E), X^5 представляет собой малый гидрофобный остаток (G, A, V, I, L или M), и X^6 представляет собой малый гидрофобный остаток (G, A, V, I, L или M). Все остатки идентифицированы согласно системе нумерации Aho. Предпочтительными мутациями для подсемейства VH3|3-33 зародышевого типа являются 1E, 17G и 85A.

[0015] Если антигенсвязывающий белок предусматривает подсемейство VK3|L16 зародышевого типа, способ включает модификацию последовательности VK3 с включением одной или нескольких замен, выбранных из $4X^{10}$, $13X^{11}$, $76X^{12}$, 78F, $95X^{13}$, $97X^{14}$ и 98P, где X^{10} выбран из G, A, V, I, L и M, X^{11} выбран из G, A, V, I, L и M, X^{12} выбран из D и E, X^{13} выбран из R, K и H, и X^{14} выбран из D и E. Все остатки идентифицированы согласно системе нумерации Aho. Предпочтительными мутациями для подсемейства VK3|L16 зародышевого типа являются 4L, 13L, 76D, 95R, 97E и 98P.

[0016] Если антигенсвязывающий белок предусматривает подсемейство VK3|L6 зародышевого типа, способ включает модификацию последовательности VK3 с включением одной или нескольких замен, выбранных из $76X^{12}$ и $95X^{13}$. Предпочтительными

мутациями для подсемейства VK3|L6 зародышевого типа являются 76D и 95R.

[0017] Способы по настоящему изобретению дополнительно включают модификацию Fc-домена с включением одной или нескольких замен, выбранных из $253X^{15}$, $440X^{16}$ и $439X^{17}$, где X^{15} представляет собой малый гидрофобный остаток (G, A, V, I, L или M), X^{16} представляет собой основной остаток (R, K или H), и X^{17} представляет собой отрицательно заряженный остаток (D или E), где последовательность Fc-домена включает только одну из $440X^{16}$ и $439X^{17}$. Все остатки идентифицированы согласно системе нумерации EU. Предпочтительными мутациями Fc-домена являются 253A, 440K и 439E.

[0018] Способы по настоящему изобретению дополнительно включают модификацию C-конца последовательности Fc-домена с включением $X^{18}X^{19}$, где X^{18} представляет собой от одной до четырех аминокислот, выбранных из D и E или из H, K и R, и X^{19} выбран из P, M, G, A, V, I, L, S, T, N, Q, F, Y и W и отсутствует, если X^{18} содержит D или E, присутствует, если X^{18} содержит K или R в своем C-концевом участке, и присутствует или отсутствует, если X^{18} содержит H в своем C-концевом участке. Предпочтительные C-концевые модификации Fc включают KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380), E или EE на C-конце.

[0019] Вышеуказанные способы предпочтительно применяют в отношении антител, характеризующихся высокой вязкостью, показанных на фигурах 1A и 1B ниже. Часть способа, в которой используется последовательность VH1|1-18, предпочтительно применяют в отношении антител AF, AK, AL, AN и AO, представленных на фигуре 1B. Часть способа, в которой используется последовательность VH3|3-33, предпочтительно применяют в отношении антител AQ, AM, AI и AG, представленных на фигуре 1B. Часть способа, в которой используется последовательность VK3|L16, предпочтительно применяют в отношении антител AF и AQ, представленных на фигуре 1B. Часть способа, в которой используется последовательность VK3|L6, предпочтительно применяют в отношении антитела AJ.

[0020] Способы по настоящему изобретению дополнительно

включают способ получения антигенсвязывающего белка, который достигает максимальной концентрации в сыворотке быстрее, чем исходное антитело, если антигенсвязывающий белок и исходное антитело вводят в одной и той же концентрации, при этом включает введение модификации последовательности $440X^{16}$ в исходное антитело, где X^{16} выбран из R, K и H. В предпочтительном способе антигенсвязывающий белок с модифицированной последовательностью достигает максимальной концентрации в сыворотке после подкожной инъекции по меньшей мере в два раза быстрее, чем исходное антитело. Также в объем настоящего изобретения входит способ получения антигенсвязывающего белка, который достигает максимальной концентрации в сыворотке после подкожной инъекции, которая выше, чем концентрация исходного антитела, если антигенсвязывающий белок и исходное антитело вводят в одной и той же концентрации, который включает введение модификации последовательности $440X^{16}$ в исходное антитело, где X^{16} выбран из R, K и H. В предпочтительном способе антигенсвязывающий белок с модифицированной последовательностью достигает максимальной концентрации в сыворотке, которая на по меньшей мере приблизительно 25% выше, чем концентрация исходного антитела. В каждом из этих способов предпочтительным X^{16} является K, а предпочтительным исходным антителом является полипептид PCSK9 (антитело AK наиболее предпочтительно).

[0021] Настоящее изобретение дополнительно относится к мутантному антигенсвязывающему белку, который содержит одну или несколько последовательностей, выбранных из:

a. последовательности подсемейства зародышевого типа VH1|1-18, содержащей одну или несколько замен, выбранных из $82X^1$, $94X^2$ и $95X^3$, где X^1 выбран из R, K и H, X^2 выбран из S, T, N и Q, и X^3 выбран из R, K и H;

b. последовательности подсемейства VH3|3-33 зародышевого типа, содержащей одну или несколько замен, выбранных из $1X^4$, $17X^5$ и $85X^6$, где X^4 выбран из D и E, X^5 выбран из G, A, V, I, L и M, и X^6 выбран из G, A, V, I, L и M;

c. подсемейства VK3|L16 зародышевого типа, содержащего одну или несколько замен, выбранных из $4X^{10}$, $13X^{11}$, $76X^{12}$, 78F, $95X^{13}$,

97X^{14} и 98P, где X^{10} выбран из G, A, V, I, L и M, X^{11} выбран из G, A, V, I, L и M, X^{12} выбран из D и E, X^{13} выбран из R, K и H, и X^{14} выбран из D и E, где мутантный антигенсвязывающий белок не содержит только замену 78F;

d. подсемейства VK3|IL6 зародышевого типа, содержащего одну или несколько замен, выбранных из 76X^{12} и 95X^{13};

e. последовательности Fc-домена, содержащей одну или несколько замен, выбранных из 253X^{10}, 440X^{11} и 439X^{12}, где X^{10} выбран из G, A, V, I, L и M, X^{11} выбран из R, K и H, и X^{12} выбран из D и E, где антигенсвязывающий белок содержит по меньшей мере одно из 253X^{15} или модификаций, выбранных из подпунктов a, b, c, d и f, если X^{16} представляет собой K, и X^{17} представляет собой E и антигенсвязывающий белок специфически связывает CD20; и

f. последовательности Fc-домена, содержащей на C-конце $X^{18}X^{19}$, где X^{18} представляет собой от одной до четырех аминокислот, выбранных из D и E или из H, K и R, и X^{19}выбран из P, M, G, A, V, I, L, S, T, N, Q, F, Y и W и отсутствует, если X^{18} содержит D или E, присутствует, если X^{18} содержит K или R в своем C-концевом участке, и присутствует или отсутствует, если X^{18} содержит H в своем C-концевом участке, и где антигенсвязывающий белок содержит по меньшей мере одно из 253X^{15} или замен, выбранных из подпунктов от a до e, если на C-конце появляется PGKP (SEQ ID NO:381), PGKKP (SEQ ID NO:382), PGKKKP (SEQ ID NO:383) или PGE, и антигенсвязывающий белок специфически связывает CD20 или CD38. Предпочтительные C-концевые модификации Fc включают KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380), E или EE на C-конце;

где аминокислоты вариабельной области пронумерованы в соответствии с системой нумерации Aho, а все аминокислоты из консервативных областей, включая Fc, соответствуют нумерации EU.

[0022] Предпочтительными антигенсвязывающими белками в соответствии с настоящим изобретением являются те, в которых указанные выше модификации применяют в отношении антител, представленных на фигурах 1A и 1B, приведенных ниже. Также предпочтительными являются антигенсвязывающие белки, в которых:

[0023] последовательность подсемейства VH1|1-18 зародышевого типа содержит одну или несколько замен, выбранных

из 82R, 94S и 95R, при этом антигенсвязывающие белки, имеющие все данные замены, наиболее предпочтительны;

[0024] последовательность подсемейства VH3|3-33 зародышевого типа содержит одну или несколько из замен 1E, 17G и 85A, при этом антигенсвязывающие белки, имеющие все данные замены, наиболее предпочтительны;

[0025] последовательность подсемейства VK3|L16 зародышевого типа содержит одну или несколько замен, выбранных из 4L, 13L, 76D, 95R, 97E и 98P, при этом антигенсвязывающие белки, имеющие все данные замены, наиболее предпочтительны;

[0026] последовательность подсемейства VK3|L6 зародышевого типа содержит одну или несколько замен, выбранных из 76D и 95R, при этом антигенсвязывающие белки, имеющие все данные замены, наиболее предпочтительны;

[0027] последовательность Fc-домена содержит одну или несколько замен, выбранных из 253A, 440K и 439E, при этом антигенсвязывающие белки, имеющие все данные замены, наиболее предпочтительны; и

[0028] C-конец Fc-домена содержит последовательность, выбранную из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

[0029] Все вышеуказанные предпочтительные аминокислотные замены в вариабельных областях идентифицированы согласно системе нумерации Aho. Все остатки в консервативных областях, включая Fc, идентифицированы согласно системе нумерации EU.

[0030] Предпочтительные антигенсвязывающие белки в соответствии с настоящим изобретением включают антитела AF, AK, AL, AN и AO, представленные на фигуре 1B, имеющие одну или несколько, наиболее предпочтительно все, из вышеупомянутых замен подсемейства VH1|1-18 зародышевого типа; антитела AQ, AM, AI и AG, представленные на фигуре 1B, имеющие одну или несколько, наиболее предпочтительно все, из замен подсемейства VH3|3-33 зародышевого типа; антитела AF и AQ, имеющие одну или несколько, наиболее предпочтительно все, из замен подсемейства VK3|L16 зародышевого типа; антитело AJ, представленное на фигуре 1B, имеющее одну или несколько, наиболее предпочтительно все, из замен подсемейства VK3|L6 зародышевого типа; и антитела BA, AH и

AN, представленные на фигуре 1B, имеющие одну или несколько, предпочтительно все, из замен Fc, указанных выше.

[0031] Из-за вышеизложенных модификаций последовательности настоящее изобретение дополнительно относится к антигенсвязывающим белкам, которые специфически связываются с PCSK9, содержащим последовательность тяжелой цепи, выбранную из SEQ ID NO: 352, 353, 354, 366 и 368, предпочтительно также содержащим последовательность легкой цепи под SEQ ID NO: 351.

[0032] Из-за вышеизложенных модификаций последовательности настоящее изобретение также относится к антигенсвязывающим белкам, которые специфически связывают c-fms, содержащим последовательность тяжелой цепи, выбранную из SEQ ID NO: 356, 357 и 358, предпочтительно дополнительно содержащим последовательность легкой цепи под SEQ ID NO: 355.

[0033] Из-за вышеизложенных модификаций последовательности настоящее изобретение также относится к антигенсвязывающим белкам, которые специфически связывают GIPR, содержащим последовательность тяжелой цепи, выбранную из SEQ ID NO: 359, 361, 362, 364 и 368, предпочтительно дополнительно содержащим последовательность легкой цепи, выбранную из SEQ ID NO: 360, 363, 365 и 367.

[0034] Все модифицированные антигенсвязывающие белки применимы по тем же показаниям, которые описаны ранее для немодифицированных антител.

[0035] Каждый из антигенсвязывающих белков на фигурах 1A и 1B, характеризующийся мутированными тяжелыми цепями, предпочтителен для дополнительного включения последовательности легкой цепи, как указано в немодифицированном исходном антителе на фигурах 1A и 1B. Каждый из вышеупомянутых антигенсвязывающих белков, характеризующийся мутированной легкой цепью, предпочтителен для дополнительного включения последовательности тяжелой цепи, как указано выше или как наблюдается в немодифицированном исходном антителе на фигурах 1A и 1B.

[0036] Настоящее изобретение дополнительно включает антигенсвязывающие белки, описанные выше, которые обладают улучшенными фармакокинетическими свойствами. Настоящее

изобретение включает антигенсвязывающий белок, факультативно характеризующийся любой из вышеупомянутых модификаций последовательности, где:

a. антигенсвязывающий белок содержит модификацию последовательности $440X^{16}$ по сравнению с исходным антителом, в котором отсутствует модификация последовательности $440X^{16}$,

b. антигенсвязывающий белок достигает максимальной концентрации в сыворотке после подкожной инъекции быстрее, чем исходное антитело, если антигенсвязывающий белок и исходное антитело вводят в одной и той же концентрации, и

c. антигенсвязывающий белок достигает максимальной концентрации в сыворотке после подкожной инъекции, которая выше, чем концентрация исходного антитела, если антигенсвязывающий белок и исходное антитело вводят в одной и той же концентрации.

Предпочтительным исходным антителом для такого антигенсвязывающего белка является PCSK9-связывающий полипептид, причем антитело АК является наиболее предпочтительным. Предпочтительным заместителем X^{16} в таком антигенсвязывающем белке является K. Дополнительно в объем настоящего изобретения входит способ лечения гиперхолестеринемии с помощью такого антигенсвязывающего белка.

[0037] Настоящее изобретение также относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим антигенсвязывающие белки по настоящему изобретению, а также к векторам, содержащим данные нуклеиновые кислоты, к клеткам-хозяевам, содержащим данные векторы, и к способам получения и применения антигенсвязывающих белков.

[0038] В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены композиции, содержащие антигенсвязывающие белки, и наборы, содержащие антигенсвязывающие белки, а также изделия, содержащие антигенсвязывающие белки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0039] На фигурах 1A и 1B показана таблица значений вязкости, измеренных для моноклональных антител IgG1 и IgG2, составленных в концентрации 150 мг/мл в буфере для составления,

содержащем 20 мМ ацетата и 9% сахарозы при pH 5,2 (без полисорбата). На фигурах 1A и 1B показаны мишени исследуемых антител, а также типы их легких и тяжелых цепей, подсемейства зародышевого типа, концентрация, pI и вязкость. Каждое антитело на фигурах 1A и 1B имеет аминокислотные последовательности, указанные на фигурах и в перечне последовательностей. Аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепей кодируются нуклеиновыми кислотами, имеющими SEQ ID NO, непосредственно предшествующие им в перечне последовательностей.

[0040] На фигурах 1C и 1D показаны идентификационные номера последовательностей (SEQ ID NO) для каркасных областей и областей Fc антител на фигурах 1A и 1B. На фигуре 1D также показано антитело BA, которое обсуждается на фигуре 17.

[0041] На фигуре 2 показаны пары подтипов с высокой вязкостью и низкой вязкостью, определенные в данном описании.

[0042] На фигуре 3 показаны результаты экспрессии для молекул антител AK и AO и их мутантов, включая относительные значения титра, конечной плотности жизнеспособных клеток (VCD) и жизнеспособности при сборе через 7 дней культивирования клеток. Значения AK составляют 100%.

[0043] На фигуре 4 показана эффективность исходных антител AK (контроль AK, AK) и их мутантов.

[0044] На фигуре 5 показана вязкость мутантов относительно исходных антител AK и AO. Средние значения вязкости для VH1|1-18 с высокой вязкостью и VH1|1-02 с низкой вязкостью из группы из 43 антител также показаны для сравнения.

[0045] На фигуре 6 показаны измеренные значения вязкости mAb для подтипов VH1|1-18 с высокой вязкостью и VH1|1-02 с низкой вязкостью по сравнению с рассчитанными значениями pI для всей молекулы. Мутанты антител AK и AO с низкой вязкостью также показаны.

[0046] На фигуре 7 показаны измеренные значения вязкости mAb для подтипов VH3|3-33 с высокой вязкостью и VH3|3-07 с низкой вязкостью по сравнению с рассчитанными значениями pI для всей молекулы. Мутант AQ с низкой вязкостью (1, 17, 85) также показан.

[0047] На фигуре 8 показаны измеренные значения вязкости mAb с подсемействами VK3|L16 и VK3|L6 с высокой вязкостью и подсемейством VK3|A27 с низкой вязкостью по сравнению с рассчитанными значениями pI для всей молекулы. Мутант AQ с низкой вязкостью (4 13 76 95 97 98) также показан.

[0048] Фигура 9 представляет собой таблицу, демонстрирующую общие параметры последовательностей mAb подтипов VH1|1-18 с высокой вязкостью и VH1|1-02 с низкой вязкостью (зародышевые линии). На фигуре 9 mAb рассортированы по вязкости. Таблица включает их символы mAb, измеренные значения вязкости, рассчитанные значения pI и зародышевые линии VL и VH. Для зародышевых линий VH VH1|1-18 с более высокой вязкостью показаны жирным шрифтом и подчеркнуты. Показаны последовательности каркаса 3 тяжелой цепи. Остатки, коррелирующие с высокой вязкостью, выделены жирным шрифтом и подчеркнуты. Последовательности VBase добавлены к подсемействам VH1|1-18 и VH1|1-02 зародышевого типа для сравнения, чтобы проиллюстрировать, что различные остатки являются типичными остатками для данных подсемейств.

[0049] Фигура 10 представляет собой таблицу, на которой показаны полученные и охарактеризованные мутанты антител AK и AO.

[0050] Фигура 11 представляет собой таблицу, на которой показаны общие параметры последовательностей тринадцати mAb с тяжелыми цепями VH3. На фигуре 11 представлены символы mAb, измеренные значения вязкости, рассчитанные значения pI, типы HC и LC, а также подтипы VL и VH (зародышевые типы). Подсемейство VH3|3-33 с более высокой вязкостью показано жирным шрифтом и подчеркнуто. Остатки, коррелирующие с высокой вязкостью, выделены жирным шрифтом и подчеркнуты. Последовательности VBase добавлены к подсемействам VH3|3-33 и VH3|3-07 зародышевого типа для сравнения, чтобы проиллюстрировать, что различные остатки являются типичными остатками для этих подсемейств.

[0051] Фигура 12 представляет собой таблицу, на которой показаны общие параметры последовательностей четырнадцати mAb с легкими цепями VK3. На фигуре 12 mAb рассортированы по вязкости,

включают их символы mAb, измеренные значения вязкости, рассчитанные значения pI, типы HC и LC и подтипы VL и VH (зародышевые типы). Подсемейства VK3|L16 и VK3|L6 с более высокой вязкостью выделены жирным шрифтом и подчеркнуты. Остатки легкой цепи, которые стабильно отличаются у подсемейств VK3|L16 и VK3|L6 по сравнению с подсемейством VK3|A27, показаны на правой стороне. Остатки, коррелирующие с высокой вязкостью в подсемействах VK3|L16 и VK3|L6, выделены жирным шрифтом и подчеркнуты. Последовательности VBase добавлены к подсемействам VK3|L16 и VK3|A27 зародышевого типа для сравнения, чтобы проиллюстрировать, что различные остатки являются типичными остатками для данных подсемейств.

[0052] На фигурах 13A и 13B показаны средние значения для измеренной вязкости и рассчитанные значения pI для интактных молекул антител, предусматривающих указанные семейства зародышевых линий тяжелых и легких цепей и подсемейства VH1, VH3 и VK3 зародышевых типов. Ось X включает семейства и количество членов в каждом семействе и подсемействе.

[0053] На фигуре 14A показано, что мутации на поверхности взаимодействия Fc-Fc могут обеспечивать снижение вязкости раствора. Показана зависимость вязкости от концентрации антитела AK и мутантов I253A и S440K антитела AK.

[0054] На фигуре 14B показано, что двойной мутант, у которого восстанавливается активность комплемента дикого типа, также восстанавливается вязкость дикого типа. На фигуре показана зависимость вязкости от концентрации антитела AK, мутанта I253A антитела AK, мутанта S440K антитела AK и двойного мутанта K439E/S440K антитела AK. На фигуре также показана вязкость мутанта K439E антитела AK, мутанта H433A антитела AK и мутанта N434A антитела AK, у которых не снижена вязкость относительно исходного антитела AK.

[0055] Фигура 15 представляет собой таблицу, на которой показаны абсолютные и относительные значения вязкости исходного антитела AK и различных мутантов. Исходное антитело AK и мутантов используют в исследованиях фармакокинетики и фармакодинамики антител AK и мутантов, характеризующихся низкой

вязкостью, на приматах, отличных от человека.

[0056] Фигура 16 представляет собой схему химического поперечного сшивания с помощью EDC (см. пример 2).

[0057] Фигура 17 представляет собой таблицу, на которой показаны вязкость белков, выбранных для мутаций Fc, с получением вариантов, характеризующихся более низкой вязкостью.

[0058] На фигуре 18 показано зависимое от концентрации образование олигомеров системы антител путем химического поперечного сшивания с помощью EDC антитела AH.

[0059] На фигуре 19A показано, что мутация S440K в области Fc обеспечивает снижение вязкости антитела AQ. (Следует обратить внимание, что концентрация мутанта в действительности составляет 150 мг/мл.) Фигура 19B представляет собой график рассеяния тех же данных с экспоненциальной аппроксимацией. Ромбы на фигуре 19B обозначают немодифицированное антитело AQ в указанных концентрациях, а квадрат отмечает мутант S440K при 150 мг/мл.

[0060] Фигура 20A представляет собой таблицу, на которой показаны полученные и охарактеризованные мутанты антитела AQ, включая измеренную концентрацию и вязкость.

[0061] На фигуре 20B показан ответ cAMP клеток 293/huGIPR, экспрессирующих рецепторы GIP человека, активированных GIP и блокированных антителами к GIPR. На активность cAMP <u>in vitro</u> мутации вязкости одинаково не влияли. Активность оставалась неизменной в пределах погрешности анализа.

[0062] На фигуре 21 показано краткое изложение экспериментальной схемы для фармакокинетического исследования однократной дозы подкожного болюса на самцах яванских макаков, как более подробно описано в рабочем примере ниже.

[0063] На фигуре 22 показаны средние оценки фармакокинетических параметров антитела AK или мутантных гомологов с низкой вязкостью после подкожного введения 10 мг/кг самцам яванских макаков (N=4 самца). Введение мутации в область Fc, которая обеспечивает снижение вязкости, уменьшает Tmax и увеличивает Cmax.

[0064] На фигуре 23 показан процент LDL-C по сравнению с предварительным тестированием (день CLAB). * Процентное

изменение выражено как значение для отдельного животного после введения дозы, деленное на значение при предварительном тестировании в день 1. Все четыре антитела (исходное антитело АК, Fc-мутант АК, Fab-мутант АК и двойной Fc/Fab-мутант АК) индуцируют снижение уровня LDL-C.

[0065] На фигурах 24A и 24B показан фармакокинетический профиль (мкг/мл) с соответствующим профилем концентрации (мг/дл) липопротеинов низкой плотности (LDL) в плазме. Концентрации LDL и концентрации тестируемого объекта в сыворотке представлены в виде средних значений для четырех животных. Закрашенные кружки со сплошной линией указывают концентрации в сыворотке исходного антитела АК. Незакрашенные квадраты с пунктирной линией указывают концентрации в сыворотке антитела, несущего мутацию Fab. Закрашенные треугольники со сплошной линией указывают концентрации в сыворотке антитела, несущего мутацию Fc. Незакрашенные ромбы с пунктирной линией указывают концентрации в сыворотке антитела, одновременно несущего мутации Fab и Fc. Эти данные указывают на то, что присутствие мутации в области Fc, которая обеспечивает снижение вязкости состава антитела, приводит к уменьшению времени для достижения Tmax и к более высокой Cmax. Все мутантные формы исходного антитела сохраняют способность обеспечивать снижение уровня LDL-C в сыворотке (нижняя панель).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определение терминов

[0066] В последующем описании широко используется ряд терминов. Для облегчения понимания изобретения приведены следующие определения.

[0067] Если в тексте прямо не указано обратное, то форма единственного числа и выражение "по меньшей мере один" используются взаимозаменяемым образом и означают один или больше чем один.

[0068] Выражение "антигенсвязывающий белок" относится к белку или полипептиду, который содержит антигенсвязывающую область или антигенсвязывающую часть, которая характеризуется сильным сродством к другой молекуле, с которой он связывается

(антиген). Антигенсвязывающие белки охватывают антитела, пептитела, фрагменты антител (например, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, однодоменное антитело), производные антител, аналоги антител, слитые белки и антигенные рецепторы, включая химерные антигенные рецепторы (CAR).

[0069] "Антитела" (Ab) и "иммуноглобулины" (Ig) представляют собой гликопротеины с одинаковыми структурными характеристиками. Хотя антитела проявляют специфичность связывания с конкретным антигеном, иммуноглобулины включают как антитела, так и другие антителоподобные молекулы, которые не обладают антигенной специфичностью. Полипептиды последнего типа, например, вырабатываются при низких уровнях лимфатической системой и при повышенных уровнях при миеломе. Таким образом, используемый в данном документе термин "антитело" или "пептид(ы) антитела" относится к интактному антителу, антителу, которое конкурирует за специфическое связывание с антителом, раскрытым в данном описании, или его антигенсвязывающему фрагменту (например, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, однодоменному антителу), которое конкурирует с интактным антителом за специфическое связывание и включает в себя химерные, гуманизированные, полностью человеческие и биспецифические антитела. В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающие фрагменты получают, например, с помощью методик рекомбинантной ДНК. В дополнительных вариантах осуществления антигенсвязывающие фрагменты получают путем ферментативного или химического расщепления интактных антител. Антигенсвязывающие фрагменты включают без ограничения Fab, Fab', $F(ab)^2$, $F(ab')^2$, Fv и одноцепочечные антитела. Примеры антител, подходящих для применения в настоящем изобретении, включают без ограничения антитела, перечисленные на фигурах 1A и 1B, а также абаговомаб, абциксимаб, актоксумаб, адалимумаб, афелимомаб, афутузумаб, алацизумаб, алацизумаб пегол, ALD518, алемтузумаб, алирокумаб, алемтузумаб, алтумомаб, аматуксимаб, анатумомаб мафенатокс, анрукинзумаб, аполизумаб, арцитумомаб, азелизумаб, алтинумаб, атлизумаб, аторолимиумаб, тоцилизумаб, бапинейзумаб, базиликсимаб, бавитуксимаб, бектумомаб, белимумаб, бенрализумаб,

бертилимумаб, базилесомаб, бевацизумаб, безлотоксумаб, бициромаб, биватузумаб, биватузумаб мертанзин, блинатумомаб, блосозумаб, брентуксимаб ведотин, бриакинумаб, бродалумаб, канакинумаб, кантузумаб мертанзин, кантузумаб мертанзин, каплацизумаб, капромаб пендетид, карлумаб, катумаксомаб, CC49, цеделизумаб, цертолизумаб пегол, цетуксимаб, цитатузумаб богатокс, циксутумумаб, клазакизумаб, кленоликсимаб, кливатузумаб тетраксетан, конатумумаб, кренезумаб, CR6261, дацетузумаб, даклизумаб, далотузумаб, даратумумаб, демцизумаб, деносумаб, детумомаб, дорлимомаб аритокс, дроцитумаб, дулиготумаб, дупилумаб, экромексимаб, экулизумаб, эдобакомаб, эдреколомаб, эфализумаб, эфунгумаб, элотузумаб, элсилимомаб, энаватузумаб, энлимомаб пегол, энокизумаб, энокизумаб, энотикумаб, энотикумаб, энситуксимаб, эпитумомаб цитуксетан, эпратузумаб, эренумаб, эрлизумаб, эртумаксомаб, этарацизумаб, этролизумаб, эволокумаб, эксбивирумаб, эксбивирумаб, фанолесомаб, фаралимомаб, фарлетузумаб, фасинумаб, FBTA05, фелвизумаб, фезакинумаб, фиклатузумаб, фигитумумаб, фланвотумаб, фонтолизумаб, форалумаб, форавирумаб, фресолимумаб, фулранумаб, футуксимаб, галиксимаб, ганитумаб, гантенерумаб, гавилимомаб, гемтузумаб озогамицин, гевокизумаб, гирентуксимаб, глембатумумаб ведотин, голимумаб, гомиликсимаб, GS6624, ибализумаб, ибритумомаб тиуксетан, икрукумаб, иговомаб, имциромаб, имгатузумаб, инклакумаб, индатуксимаб равтанзин, инфликсимаб, интетумумаб, инолимомаб, инотузумаб озогамицин, ипилимумаб, иратумумаб, итолизумаб, иксекизумаб, келиксимаб, лабетузумаб, лебрикизумаб, лемалезомаб, лерделимумаб, лексатумумаб, либивирумаб, лигелизумаб, линтузумаб, лирилумаб, лорвотузумаб мертанзин, лукатумумаб, люмиликсимаб, мапатумумаб, маслимомаб, маврилимумаб, матузумаб, меполизумаб, метелимумаб, милатузумаб, минретумомаб, митумомаб, могамулизумаб, моролимумаб, мотавизумаб, моксетумомаб пасудотокс, муромонаб-CD3, наколомаб тафенатокс, намилумаб, наптумомаб эстафенатокс, нарнатумаб, натализумаб, небакумаб, нецитумумаб, нерелимомаб, несвакумаб, нимотузумаб, ниволумаб, нофетумомаб мерпентан, окаратузумаб, окрелизумаб, одулимомаб, офатумумаб, оларатумаб, олокизумаб,

омализумаб, онартузумаб, опортузумаб монатокс, ореговомаб, ортикумаб, отеликсизумаб, окселумаб, озанезумаб, озорализумаб, пагибаксимаб, паливизумаб, панитумумаб, панобакумаб, парсатузумаб, пасколизумаб, патеклизумаб, патритумаб, пемтумомаб, перакизумаб, пертузумаб, пекселизумаб, пидилизумаб, пинтумомаб, плакулумаб, понезумаб, презалумаб, приликсимаб, притумумаб, PRO 140, квилизумаб, ракотумомаб, радретумаб, рафивирумаб, рамуцирумаб, ранибизумаб, раксибакумаб, регавирумаб, реслизумаб, рилотумумаб, ритуксимаб, робатумумаб, роледумаб, ромосозумаб, ронтализумаб, ровелизумаб, руплизумаб, самализумаб, сарилумаб, сатумомаб пандетид, секукинумаб, севирумаб, сибротузумаб, сифалимумаб, сильтуксимаб, симтузумаб, сиплизумаб, сирукумаб, соланезумаб, солитомаб, сонепцизумаб, сонтузумаб, стамулумаб, сулесомаб, сувизумаб, табалумаб, такатузумаб тетраксетан, тадоцизумаб, тализумаб, танезумаб, таплитумомаб паптокс, тефибазумаб, телимомаб аритокс, тенатумомаб, тефибазумаб, телимомаб аритокс, тенатумомаб, тенеликсимаб, теплизумаб, тепротумумаб, тезепелумаб, TGN1412, тремелимумаб, тицилимумаб, тилдракизумаб, тигатузумаб, TNX-650, тоцилизумаб, торализумаб, тозитумомаб, тралокинумаб, трастузумаб, TRBS07, трегализумаб, тремелимумаб, тукотузумаб целмолейкин, тувирумаб, ублитуксимаб, урелумаб, уртоксазумаб, устекинумаб, вапаликсимаб, вателизумаб, ведолизумаб, вельтузумаб, вепалимомаб, весенкумаб, визилизумаб, волоциксимаб, ворсетузумаб мафодотин, вотумумаб, залутумумаб, занолимумаб, затуксимаб, зиралимумаб и золимомаб аритокс.

[0070] Используемый в данном документе термин "выделенное антитело" относится к антителу, которое было идентифицировано, отделено и/или выделено из компонента его природной среды. Загрязняющими компонентами его природной среды являются материалы, которые будут мешать диагностическому или терапевтическому применению антитела и могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые растворенные вещества. В предпочтительных вариантах осуществления антитело будет очищено (1) до более чем 95% по весу антитела, как определено по способу Лоури, и наиболее предпочтительно до более чем 99% по

весу, (2) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности с использованием секвенатора с вращающимся стаканом, или (3) до гомогенности с помощью SDS-PAGE при восстанавливающих или невосстанавливающих условиях с применением окрашивания кумасси синим или, предпочтительно, серебром. Выделенное антитело включает антитело in situ в рекомбинантных клетках, поскольку по меньшей мере один компонент природного окружения антитела не будет присутствовать. Обычно, однако, выделенное антитело будет получено с помощью по меньшей мере одной стадии очистки.

[0071] Термин "связывать(связывание)" антигена или другого полипептида включает без ограничения связывание полипептида лиганда по настоящему изобретению с рецептором; связывание рецепторного полипептида по настоящему изобретению с лигандом; связывание антитела по настоящему изобретению с антигеном или эпитопом; связывание антигена или эпитопа по настоящему изобретению с антителом; связывание антитела по настоящему изобретению с антиидиотипическим антителом; связывание антиидиотипического антитела по настоящему изобретению с лигандом; связывание антиидиотипического антитела по настоящему изобретению с рецептором; связывание антитела против антиидиотипического антитела по настоящему изобретению с лигандом, рецептором или антителом и т. д.

[0072] Термин "иммуноглобулин" относится к белку, состоящему из одного или нескольких полипептидов, по существу кодируемых генами иммуноглобулина. Одна из форм иммуноглобулина составляет основную структурную единицу антитела. Эта форма представляет собой тетрамер и состоит из двух идентичных пар цепей иммуноглобулина, каждая из которых содержит одну легкую и одну тяжелую цепь. В каждой паре вариабельные области легкой и тяжелой цепей совместно ответственны за связывание с антигеном, а константные области ответственны за эффекторные функции антитела.

[0073] Полноразмерные "легкие цепи" иммуноглобулина (приблизительно 25 кДа или приблизительно 214 аминокислот)

кодируются геном вариабельной области на NH_2-конце (приблизительно 110 аминокислот) и геном константной области каппа или лямбда на COOH-конце. Полноразмерные "тяжелые цепи" иммуноглобулина (приблизительно 50 кДа или приблизительно 446 аминокислот) аналогичным образом кодируются геном вариабельной области (приблизительно 116 аминокислот) и одним из других вышеупомянутых генов константной области (приблизительно 330 аминокислот). Тяжелые цепи классифицируются как гамма, мю, альфа, дельта или эпсилон и определяют изотип антитела как IgG (такой как IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4), IgM, IgA, IgD и IgE соответственно. В легких и тяжелых цепях вариабельные и константные области соединены участком "J" размером приблизительно 12 или более аминокислот, причем тяжелая цепь также содержит участок "D", состоящий из приблизительно 10 или более аминокислот. (См. в общих чертах Fundamental Immunology (Paul, W., ed., 2nd Edition, Raven Press, NY (1989)), Chapter 7 (включено посредством ссылки во всей полноте для всех целей).

[0074] Вариабельный домен или область легкой или тяжелой цепи иммуноглобулина содержит "каркасные области" (FR), прерываемые "участками, определяющими комплементарность" (CDR). Kabat et al. (1991), Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Edition, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Chothia et al. (1987), J. Mol. Biol. 196: 901-917 (обе из которых включены в данный документ посредством ссылки). Остатки FR представляют собой те остатки вариабельного домена, которые не являются остатками области CDR, определенными в данном документе. Последовательности каркасных областей различных легких или тяжелых цепей относительно консервативны внутри вида. Таким образом, "каркасная область человека" представляет собой каркасную область, которая по существу идентична (на приблизительно 85% или больше, обычно на 90-95% или больше) каркасной области встречающегося в природе иммуноглобулина человека. Каркасная область антитела, то есть комбинированные каркасные области, входящие в состав легкой и тяжелой цепей, служит для позиционирования и выравнивания CDR. В первую очередь

CDR ответственны за связывание с эпитопом антигена. Соответственно, термин "гуманизированный" иммуноглобулин относится к иммуноглобулину, содержащему каркасную область человека и один или несколько CDR иммуноглобулина, отличного от человеческого (обычно мыши или крысы). Иммуноглобулин, отличный от человеческого, обеспечивающий CDR, называется "донором", а иммуноглобулин человека, обеспечивающий каркас, называется "акцептором". Константные области не обязательно должны присутствовать, но если они есть, они должны быть по существу идентичны константным областям иммуноглобулина человека, то есть идентичны на по меньшей мере приблизительно 85-90%, предпочтительно приблизительно 95% или больше. Следовательно, все части гуманизированного иммуноглобулина, за исключением, возможно, CDR, по существу идентичны соответствующим частям последовательностей природного иммуноглобулина человека. Кроме того, один или несколько остатков в каркасной области человека могут быть обратно мутированы в исходную последовательность для сохранения оптимальной антигенсвязывающей аффинности и специфичности. Таким образом, определенные каркасные остатки из исходных отличных от человеческих антител сохраняют в гуманизированном антителе, чтобы сохранить связывающие свойства исходного антитела при сведении к минимуму его иммуногенности. Используемый в данном документе термин "каркасная область человека" включает области с такими обратными мутациями. "Гуманизированное антитело" представляет собой антитело, содержащее гуманизированную легкую цепь и гуманизированную тяжелую цепь иммуноглобулина. Например, гуманизированное антитело не будет включать типичное химерное антитело, как определено ниже, например, поскольку вся вариабельная область химерного антитела отлична от человеческой.

[0075] Моноклональные антитела и конструкции антител по настоящему изобретению конкретно включают в себя "химерные" антитела (иммуноглобулины), в которых часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, полученных от определенного вида, или принадлежит к определенному классу или подклассу

антител, тогда как остальная часть цепи (цепей) идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, полученных от другого вида, или относится к другому классу или подклассу антител, а также фрагменты таких антител до тех пор, пока они проявляют желаемую биологическую активность (патент США № 4816567; Morrison et al. (1984), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855). Представляющие интерес химерные антитела в данном документе включают "примитивизированные" антитела, содержащие антигенсвязывающие последовательности вариабельного домена, полученные от приматов, отличных от человека (например, мартышковые, человекообразные обезьяны и т. д.), и последовательности константных областей человека. Было описано множество подходов для создания химерных антител. См., например, Morrison et al. (1985), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81:6851; Takeda et al. (1985), Nature 314:452, Cabilly et al., патент США № 4816567; Boss et al., патент США № 4816397; Tanaguchi et al., EP 0171496; EP 0173494 и GB 2177096.

[0076] Каждый из терминов "человеческое антитело" и "полностью человеческое антитело" относятся к антителу, которое имеет аминокислотную последовательность иммуноглобулина человека, включая антитела, выделенные из библиотек иммуноглобулинов человека или у животных, трансгенных по одному или нескольким иммуноглобулинам человека и которые не экспрессируют эндогенные иммуноглобулины; например, антитела Xenomouse® и антитела, описанные Kucherlapati et al. в патенте США № 5939598.

[0077] Термин "генетически модифицированные антитела" означает антитела, в которых аминокислотная последовательность была изменена относительно аминокислотной последовательности нативного антитела. Из-за востребованности методик рекомбинантной ДНК при создании антител не следует ограничиваться аминокислотными последовательностями, обнаруженными в природных антителах; поскольку антитела можно реконструировать с получением желаемых характеристик. Возможных вариаций множество, и они варьируются от изменений одной или

нескольких аминокислот до полной реконструкции, например, вариабельной и/или константной области. Изменения константной области, как правило, будут осуществляться с целью улучшения или изменения характеристик, таких как фиксация комплемента, взаимодействие с мембранами и другие эффекторные функции, а также технологичность и вязкость. Изменения вариабельной области будут осуществляться с целью улучшения характеристик связывания с антигеном.

[0078] "Fab-фрагмент" состоит из одной легкой цепи и C_{H1} и вариабельных областей одной тяжелой цепи. Тяжелая цепь молекулы Fab не может образовывать дисульфидную связь с другой молекулой тяжелой цепи.

[0079] "Fab'-фрагмент" содержит одну легкую цепь и одну тяжелую цепь, которая содержит больше константной области между доменами C_{H1} и C_{H2}, так что между двумя тяжелыми цепями может образовываться межцепочечная дисульфидная связь с образованием молекулы $F(ab')_2$.

[0080] "$F(ab')_2$-фрагмент" содержит две легкие цепи и две тяжелые цепи, содержащие часть константной области между доменами C_{H1} и C_{H2}, так что между двумя тяжелыми цепями образуется межцепочечная дисульфидная связь.

[0081] Термины "Fv-фрагмент" и "одноцепочечное антитело" относятся к полипептидам, содержащим вариабельные области антитела как из тяжелой, так и из легкой цепей, но в которых отсутствуют константные области. Как и целое антитело, оно способно селективно связываться со специфическим антигеном. При молекулярной массе только приблизительно 25 кДа Fv-фрагменты намного меньше обычных антител (150-160 кДа), которые состоят из двух тяжелых белковых цепей и двух легких цепей, и даже меньше, чем Fab-фрагменты (приблизительно 50 кДа, одна легкая цепь и половина тяжелой цепи).

[0082] "Однодоменное антитело" представляет собой фрагмент антитела, состоящий из Fv-звена с одним доменом, например, V_H или V_L. Как и целое антитело, оно способно селективно связываться со специфическим антигеном. При молекулярной массе всего лишь 12-15 кДа однодоменные антитела намного меньше обычных антител (150-

160 кДа), которые состоят из двух тяжелых белковых цепей и двух легких цепей, и даже меньше, чем Fab-фрагменты (приблизительно 50 кДа, одна легкая цепь и половина тяжелой цепи) и одноцепочечные вариабельные фрагменты (приблизительно 25 кДа, два вариабельных домена, один из легкой и один из тяжелой цепи). Первые однодоменные антитела были сконструированы из антител, содержащих только тяжелые цепи, которые обнаружены у верблюдовых. Хотя большинство исследований однодоменных антител в настоящее время основано на вариабельных доменах тяжелой цепи, также показано, что вариабельные домены легкой цепи и наночастицы, полученные из легких цепей, специфически связываются с целевыми эпитопами.

[0083] Используемый в данном документе термин "моноклональное антитело" не ограничивается антителами, полученными с помощью технологии гибридом. Термин "моноклональное антитело" относится к антителу, которое получено из одного клона, включая любой эукариотический, прокариотический или фаговый клон, а не к способу его получения.

[0084] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок по настоящему изобретению селективно подавляет человеческий антиген для антитела, из которого он получен. Например, антигенсвязывающий белок, имеющий последовательность антитела AF, замещенную, как описано в данном документе, будет селективно подавлять антиген на фигуре 1B для антитела AF. Антитело или его функциональный фрагмент "селективно подавляет" конкретный рецептор или лиганд по сравнению с другими рецепторами или лигандами, когда IC50 антитела в анализе подавления специфического рецептора в по меньшей мере 50 раз ниже, чем IC50 в анализе подавления другого "эталонного" лиганда или рецептора. "IC50" представляет собой дозу/концентрацию, необходимую для достижения 50% подавления биологической или биохимической функции. В случае радиоактивных лигандов IC50 представляет собой концентрацию конкурирующего лиганда, который вытесняет 50% специфического связывания радиоактивного лиганда. IC50 любого конкретного вещества или антагониста можно определить, построив кривую дозы-ответа и

исследуя влияние различных концентраций лекарственного средства или антагониста в отношении обратимой активности агониста в конкретном функциональном анализе. Значения IC50 могут быть вычислены для данного антагониста или лекарственного средства путем определения концентрации, необходимой для подавления половины максимального биологического ответа агониста. Таким образом, значение IC50 для любого антитела против PCSK9 или его функционального фрагмента, например, можно рассчитать путем определения концентрации антитела или фрагмента, необходимой для подавления половины максимального биологического ответа PCSK9 при активации рецептора PCSK9 человека в любом функциональном анализе. Под антителом или его функциональным фрагментом, который селективно подавляет конкретный лиганд или рецептор, подразумевается нейтрализующее антитело или нейтрализующий фрагмент относительно этого лиганда или рецептора. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антитело к PCSK9 или его функциональный фрагмент представляют собой нейтрализующее антитело или фрагмент в отношении PCSK9 человека.

[0085] Замещенные антигенсвязывающие белки по настоящему изобретению могут перекрестно блокировать незамещенные антитела, из которых они получены. Термины "перекрестное блокирование", "перекрестно блокированный" и "перекрестно блокирующий" используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения способности антигенсвязывающего белка препятствовать связыванию других антигенсвязывающих белков (например, антител или связывающих фрагментов) с мишенью (например, PCSK9 человека). Степень, с которой антитело или связывающий фрагмент способны мешать связыванию другого антитела с мишенью и, следовательно, можно ли сказать, что оно перекрестно блокирует, можно определить с применением анализов конкурентного связывания. В некоторых вариантах осуществления перекрестно блокирующий антигенсвязывающий белок по настоящему изобретению снижает связывание эталонного антитела с антигеном-мишенью на приблизительно 40%-100%, например, от приблизительно 60% до приблизительно 100%, особенно предпочтительно на приблизительно 70%-100% и более конкретно предпочтительно на приблизительно

80%-100%. В особенно подходящем количественном анализе для обнаружения перекрестного блокирования применяют аппарат Biacore, который измеряет степень взаимодействия с применением технологии поверхностного плазмонного резонанса. В другом подходящем количественном анализе перекрестного блокирования применяют основанный на FACS подход для измерения конкуренции между антителами с точки зрения их связывания с антигеном-мишенью.

[0086] Термин "нуклеиновая кислота" или "молекула нуклеиновой кислоты" относится к полинуклеотидам, таким как дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) или рибонуклеиновая кислота (РНК), олигонуклеотидам, фрагментам, полученным в полимеразной цепной реакции (ПЦР), и фрагментам, полученным с помощью любого из лигирования, расщепления, воздействия эндонуклеазы и воздействия экзонуклеазы. Молекулы нуклеиновых кислот могут состоять из мономеров, которые являются встречающимися в природе нуклеотидами (такие как ДНК и РНК) или аналогами встречающихся в природе нуклеотидов (например, α-энантиомерные формы природных нуклеотидов), или комбинацией обоих. Модифицированные нуклеотиды могут содержать модификации во фрагментах сахаров и/или во фрагментах пиримидиновых или пуриновых оснований. Модификации сахаров включают, например, замену одной или нескольких гидроксильных групп галогенами, алкильными группами, аминами и азидогруппами, или сахара могут быть функционализированы с образованием простых эфиров или сложных эфиров. Более того, весь фрагмент сахара может быть заменен стерически и с электронной точки зрения подобными структурами, такими как азасахара и карбоциклические аналоги сахаров. Примеры модификаций во фрагменте основания включают алкилированные пурины и пиримидины, ацилированные пурины или пиримидины или другие хорошо известные гетероциклические заместители. Молекулы нуклеиновых кислот могут быть соединены фосфодиэфирными связями или аналогами таких связей. Аналоги фосфодиэфирных связей включают фосфоротиоат, фосфородитиоат, фосфороселеноат, фосфородиселеноат, фосфороанилотиоат, фосфоранилидат, фосфорамидат и тому подобное.

Термин "молекула нуклеиновой кислоты" также включает в себя так называемые "пептидные нуклеиновые кислоты", которые содержат встречающиеся в природе или модифицированные основания нуклеиновых кислот, присоединенные к полиамидному остову. Нуклеиновые кислоты могут быть либо однонитевыми, либо двухнитевыми.

[0087] Термин "молекула, комплементарная молекуле нуклеиновой кислоты" относится к молекуле нуклеиновой кислоты, имеющей комплементарную нуклеотидную последовательность и обратную ориентацию по сравнению с эталонной нуклеотидной последовательностью.

[0088] Термин "вырожденная нуклеотидная последовательность" обозначает последовательность нуклеотидов, которая содержит один или несколько вырожденных кодонов по сравнению с эталонной молекулой нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид. Вырожденные кодоны содержат другие триплеты нуклеотидов, но кодируют один и тот же аминокислотный остаток (т.е. каждый из триплетов GAU и GAC кодирует Asp).

[0089] "Выделенная молекула нуклеиновой кислоты" представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, которая не интегрирована в геномную ДНК организма. Например, молекула ДНК, кодирующая тяжелую цепь антитела, которая была отделена от геномной ДНК клетки, представляет собой выделенную молекулу ДНК. Другим примером выделенной молекулы нуклеиновой кислоты является химически синтезированная молекула нуклеиновой кислоты, которая не интегрирована в геном организма. Молекула нуклеиновой кислоты, которая была выделена из определенного вида, меньше, чем полная молекула ДНК хромосомы из этого вида.

[0090] "Конструкция молекулы нуклеиновой кислоты" представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, однонитевую или двухнитевую, которая была модифицирована посредством вмешательства человека с содержанием сегментов нуклеиновой кислоты, объединенных и расположенных рядом в порядке, не существующем в природе.

[0091] "Комплементарная ДНК (cDNA)" представляет собой одноцепочечную молекулу ДНК, которая образована из матрицы mRNA

ферментом обратной транскриптазой. Как правило, для инициирования обратной транскрипции применяют праймер, комплементарный частям mRNA. Специалисты в данной области дополнительно используют термин "cDNA" для обозначения двухнитевой молекулы ДНК, состоящей из такой однонитевой молекулы ДНК и комплементарной ей нити ДНК. Кроме того, термин "cDNA" относится к клону молекулы cDNA, синтезированному с матрицы РНК.

[0092] "Промотор" представляет собой нуклеотидную последовательность, которая направляет транскрипцию структурного гена. Как правило, промотор расположен в 5'-некодирующей области гена, проксимальной относительно участка старта транскрипции структурного гена. Элементы последовательности внутри промоторов, которые функционируют при инициировании транскрипции, часто характеризуются консенсусными последовательностями нуклеотидов. Эти промоторные элементы включают участки связывания РНК-полимеразы, последовательности TATA, последовательности CAAT, специфические в отношении дифференцировки элементы (DSE; McGehee et al. (1993), Mol. Endocrinol., 7:551), элементы ответа циклического АМФ (CRE), элементы сывороточного ответа (SRE; Treisman (1990), Seminars in Cancer Biol., 1:47), элементы ответа глюкокортикоидов (GRE) и участки связывания других транскрипционных факторов, таких как CRE/ATF (O'Reilly et al. (1992), J. Biol. Chem., 267:19938), AP2 (Ye et al. (1994), J. Biol. Chem., 269:25728), SP1, связывающий белок элемента ответа cAMP (CREB; Loeken (1993), Gene Expr., 3:253) и октамерные факторы (см. в общих чертах Watson et al. (1987), eds., Molecular Biology of the Gene, 4th Edition, The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc., и Lemaigre et al. (1994), Biochem. J., 303:1). Если промотор является индуцибельным промотором, то скорость транскрипции возрастает в ответ на индуцирующее средство. Напротив, скорость транскрипции не регулируется индуцирующим агентом, если промотор является конститутивным промотором. Известны также репрессируемые промоторы.

[0093] "Регуляторный элемент" представляет собой

нуклеотидную последовательность, которая модулирует активность основного промотора. Например, регуляторный элемент может содержать нуклеотидную последовательность, которая связывается с клеточными факторами, обеспечивающими транскрипцию исключительно или преимущественно в определенных клетках, тканях или органеллах. Эти типы регуляторных элементов обычно связаны с генами, которые экспрессируются "клеточноспецифическим", "тканеспецифическим" или "органеллоспецифическим" образом.

[0094] "Энхансер" представляет собой тип регуляторного элемента, который может повысить эффективность транскрипции, независимо от расстояния или ориентации энхансера относительно участка начала транскрипции.

[0095] "Гетерологичная ДНК" относится к молекуле ДНК или популяции молекул ДНК, которая от природы не существует в данной клетке-хозяине. Молекулы ДНК, гетерологичные в отношении конкретной клетки-хозяина, могут содержать ДНК, полученную из вида клетки-хозяина (т.е. эндогенную ДНК), до тех пор, пока такая ДНК хозяина сочетается с ДНК, не относящейся к хозяину (т.е. экзогенной ДНК). Например, молекула ДНК, содержащая сегмент ДНК, не относящейся к хозяину, который кодирует полипептид, функционально связанный с сегментом ДНК хозяина, содержащим транскрипционный промотор, считается гетерологичной молекулой ДНК. И наоборот, гетерологичная молекула ДНК может содержать эндогенный ген, функционально связанный с экзогенным промотором. В качестве еще одной иллюстрации молекула ДНК, содержащая ген, полученный из клетки дикого типа, считается гетерологичной ДНК, если указанную молекулу ДНК вводят в мутантную клетку, в которой отсутствует ген дикого типа.

[0096] "Вектор экспрессии" представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую ген, который экспрессируется в клетке-хозяине. Обычно вектор экспрессии содержит промотор транскрипции, ген и терминатор транскрипции. Экспрессия гена обычно осуществляется под контролем промотора, и такой ген называется "функционально связанным с" промотором. Подобным образом, регуляторный элемент и основной промотор функционально связаны, если регуляторный элемент модулирует активность

основного промотора.

[0097] "Рекомбинантный хозяин" представляет собой клетку, которая содержит молекулу гетерологичной нуклеиновой кислоты, такую как вектор клонирования или вектор экспрессии. В данном контексте примером рекомбинантного хозяина является клетка, которая продуцирует антагонист по настоящему изобретению из вектора экспрессии. Напротив, такой антагонист может быть продуцирован клеткой, которая является "природным источником" указанного антагониста и которая не содержит вектора экспрессии.

[0098] Термины "аминоконцевой" и "карбоксиконцевой" используются в данном документе для обозначения положений внутри полипептидов. Если контекст позволяет, эти термины используются со ссылкой на конкретную последовательность или часть полипептида для обозначения близости или относительного положения. Например, определенная последовательность, размещенная в направлении карбоксиконца относительно эталонной последовательности внутри полипептида, расположена ближе к карбоксильному концу эталонной последовательности, но необязательно находится на карбоксильном конце полноразмерного полипептида.

[0099] "Слитый белок" представляет собой гибридный белок, экспрессируемый молекулой нуклеиновой кислоты, содержащей нуклеотидные последовательности из по меньшей мере двух генов. Например, слитый белок может содержать по меньшей мере часть тяжелой цепи антитела, слитую с полипептидом, который связывает аффинную матрицу или другую представляющую интерес мишень.

[00100] Термин "рецептор" обозначает связанный с клеткой белок, который связывается с биоактивной молекулой, называемой "лигандом". Это взаимодействие опосредует влияние лиганда на клетку. Рецепторы могут быть мембраносвязанными, цитозольными или ядерными; мономерными (например, рецептор тиреотропного гормона, бета-адренергический рецептор) или мультимерными (например, рецептор PDGF, рецептор гормона роста, рецептор IL-3, рецептор GM-CSF, рецептор G-CSF, рецептор эритропоэтина и рецептор IL-6). Мембраносвязанные рецепторы характеризуются многодоменной структурой, включающей внеклеточный

лигандсвязывающий домен и внутриклеточный эффекторный домен, который обычно участвует в передаче сигнала. В определенных мембраносвязанных рецепторах внеклеточный лигандсвязывающий домен и внутриклеточный эффекторный домен расположены в отдельных полипептидах, которые составляют полнофункциональный рецептор. В общем, связывание лиганда с рецептором приводит к конформационному изменению рецептора, которое вызывает взаимодействие между эффекторным доменом и другой(-ими) молекулой(-ами) в клетке, что, в свою очередь, приводит к изменению метаболизма клетки. Метаболические события, которые часто связаны с взаимодействиями рецептор-лиганд, включают транскрипцию генов, фосфорилирование, дефосфорилирование, увеличение продукции циклического АМФ, мобилизацию клеточного кальция, мобилизацию липидов мембран, клеточную адгезию, гидролиз инозитсодержащих липидов и гидролиз фосфолипидов.

[00101] Термин "экспрессия" относится к биосинтезу генного продукта. Например, в случае структурного гена экспрессия включает транскрипцию структурного гена с получением mRNA и трансляцию mRNA с получением одного или нескольких полипептидов.

[00102] Термин "пара комплементарный/антикомплементарный" обозначает неидентичные фрагменты, которые в соответствующих условиях образуют нековалентно соединенную устойчивую пару. Например, биотин и авидин (или стрептавидин) являются прототипическими членами пары комплементарный/антикомплементарный. Другие типичные пары комплементарный/антикомплементарный включают пары рецептор/лиганд, пары антитело/антиген (или гаптен или эпитоп), пары смысловой/антисмысловой полинуклеотид и тому подобное. Когда желательна последующая диссоциация пары комплементарный/антикомплементарный, пара комплементарный/антикомплементарный предпочтительно характеризуется аффинностью связывания менее чем 10^9 M^{-1}.

[00103] "Выявляемая метка" представляет собой молекулу или атом, которые могут быть конъюгированы с фрагментом антитела для получения молекулы, пригодной для диагностики. Примеры выявляемых меток включают хелаторы, фотоактивные средства,

радиоизотопы, флуоресцентные средства, парамагнитные ионы или другие маркерные фрагменты.

[00104] Термин "аффинная метка" используется в данном документе для обозначения сегмента полипептида, который может быть присоединен ко второму полипептиду, чтобы обеспечить очистку или выявление второго полипептида или предоставить участки для присоединения второго полипептида к субстрату. В принципе, любой пептид или белок, для которого доступно антитело или другое специфическое связывающее средство, можно применять в качестве аффинной метки. Аффинные метки включают полигистидиновый участок, белок А (Nilsson et al. (1985), EMBO J. 4:1075; Nilsson et al. (1991), Methods Enzymol., 198:3), глутатион-S-трансферазу (Smith et al. (1988), Gene, 67:31), аффинную метку Glu-Glu (Grussenmeyer et al (1985)., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:7952), субстанцию Р, пептид FLAG® (Hopp et al. (1988), Biotechnology 6:1204), стрептавидинсвязывающий пептид или другой антигенный эпитоп или связывающий домен. См. в общих чертах Ford et al. (1991), Protein Expression and Purification, 2:95. Молекулы ДНК, кодирующие аффинные метки, доступны от коммерческих поставщиков (например, Pharmacia Biotech, Пискатауэй, Нью-Джерси).

[00105] Термины "кислотный остаток" и "отрицательно заряженный остаток" относятся к аминокислотным остаткам, в которых присутствуют боковые цепи, содержащие кислотные группы. Иллюстративные кислотные или отрицательно заряженные остатки включают D и E.

[00106] Термин "амидный остаток" относится к аминокислотам, в которых присутствуют боковые цепи, содержащие амидные производные кислотных групп. Иллюстративные амидные остатки включают N и Q.

[00107] Термин "ароматический остаток" относится к аминокислотным остаткам, в которых присутствуют боковые цепи, содержащие ароматические группы. Иллюстративные ароматические остатки включают F, Y и W.

[00108] Термины "основной остаток" и "положительно

заряженный остаток" относятся к аминокислотным остаткам, в которых присутствуют боковые цепи, содержащие основные группы. Иллюстративные основные или положительно заряженные остатки включают H, K и R.

[00109] Термины "гидрофильный остаток" и "полярный незаряженный остаток" относятся к аминокислотным остаткам, в которых присутствуют боковые цепи, содержащие полярные группы. Иллюстративные гидрофильные или полярные незаряженные остатки включают C, S, T, N и Q.

[00110] Термины "нефункциональный остаток" и "малый гидрофобный остаток" относятся к аминокислотным остаткам, характеризующимся боковыми цепями, в которых отсутствуют кислотные, основные или ароматические группы. Иллюстративные нефункциональные малые гидрофобные остатки включают M, G, A, V, I, L и норлейцин (Nle).

[00111] Один аспект настоящего изобретения касается PCSK9-связывающих полипептидов. "PCSK9-СВЯЗЫВАЮЩИЙ ПОЛИПЕПТИД" означает полипептид, который связывает белок пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9). В некоторых случаях PCSK9-связывающий полипептид блокирует связывание PCSK9 с рецепторами липидов низкой плотности (LDLR). Такие блокирующие PCSK9-связывающие полипептиды могут представлять собой моноклональные антитела (mAb) и могут представлять собой одно из следующего:

a. mAb, содержащее полипептид тяжелой цепи, характеризующийся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 136, и полипептид легкой цепи, характеризующийся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 134 (антитело AK, эволокумаб), или его антигенсвязывающий фрагмент;

b. mAb, которое конкурирует с эволокумабом за связывание с PCSK9;

c. mAb, содержащее:

i. полипептид тяжелой цепи, содержащий следующие определяющие комплементарность участки (CDR): CDR1 тяжелой цепи, который представляет собой CDR1 из SEQ ID NO: 376 или 378; CDR2 тяжелой цепи, который представляет собой CDR2 из SEQ ID NO: 376

или 378; CDR3 тяжелой цепи, который представляет собой CDR3 из SEQ ID NO: 376 или 378, и

ii. полипептид легкой цепи, содержащий следующие CDR: CDR1 легкой цепи, который представляет собой CDR1 из SEQ ID NO: 377 или 379; CDR2 легкой цепи, который представляет собой CDR2 из SEQ ID NO: 377 или 379; и CDR3 легкой цепи, который представляет собой CDR3 из SEQ ID NO: 377 или 379;

d. mAb, которое связывается с по меньшей мере одним из следующих остатков PCSK9, при этом PCSK9 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 369: S153, D188, I189, Q190, S191, D192, R194, E197, G198, R199, V200, D224, R237 и D238, K243, S373, D374, S376, T377, F379, I154, T1897, H193, E195, I196, M201, V202, C223, T228, S235, G236, A239, G244, M247, I369, S372, C375, C378, R237 и D238;

e. mAb, которое связывается с PCSK9 по эпитопу на PCSK9, который перекрывается с эпитопом, связанным антителом, которое содержит:

i. вариабельную область тяжелой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 136, и

ii. вариабельную область легкой цепи, характеризующуюся аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 134, и

iii. где эпитоп для mAb дополнительно перекрывается с участком, с которым связывается домен подобного эпидермальному фактору роста повтора A (EGF-A) белка рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR) (Horton, Cohen, & Hobbs (2007), Trends Biochem Sci, 32(2), 71-77. doi: 10.1016/j.tibs.2006.12.008; Seidah & Prat (2007), J Mol Med (Berl), 85(7), 685-696;

f. mAb, которое содержит полипептид тяжелой цепи, содержащий следующие определяющие комплементарность участки (CDR):

i. CDR1, CDR2 и CDR3 тяжелой цепи, характеризующиеся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 373, 374 и 375, соответственно; и

ii. CDR1, CDR2 и CDR3 легкой цепи, характеризующиеся аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 369, 370 и 371, соответственно; или

g. mAb, которое содержит последовательность вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO: 378 и последовательность вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO: 379.

Предпочтительные варианты осуществления

Корреляция общих характеристик последовательности с вязкостью

[00112] Основная цель исследования, о котором сообщается в примере 1 данного описания, состояла в том, чтобы идентифицировать связь между вязкостью и аминокислотной последовательностью или общими характеристиками последовательности моноклональных антител IgG с целью снижения вязкости высококонцентрированных составов на основе моноклональных антител. Для этого значения вязкости 43 различных моноклональных антител измеряли при концентрации 150 мг/мл с получением широкого диапазона значений от 5 до 33 сП (фигуры 1A и 1B). Основные общие характеристики последовательностей моноклональных антител, такие как типы легких и тяжелых цепей, их подтипы (зародышевые линии) и pI, рассчитывали и сопоставляли с вязкостью, но не сразу выявили значимые корреляции (фигуры 1A и 1B). Полиморфизмы (известные как аллотипы) в изотипах IgG были описаны с применением серологических реагентов, полученных от человека (Ropartz, C., Schanfield, M. S., and Steinberg, A. G. (1976), "Review of the notation for the allotypic and related markers of human immunoglobulins", WHO meeting on human immunoglobulin allotypic markers, held 16-19 July 1974, Rouen, France; report amended June 1976, J Immunogenet. 3, 357-362), и коррелируют с определенными аминокислотными остатками в нескольких конкретных положениях в консервативных областях тяжелых и легких цепей (Jefferis and Lefranc (2009) Human immunoglobulin allotypes: possible implications for immunogenicity, mAbs 1, 332-338.) (Vidarsson, G., Dekkers, G., and Rispens, T. (2014) IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions, Front Immunol. 5, 1-17). В аллотипах введены несколько различных остатков (описанных ниже) в консервативные в других отношениях области легких и тяжелых цепей. Все легкие цепи каппа, применяемые в данном исследовании,

имели одинаковый (*3*) аллотип (отличающийся остатками A153, V191 согласно нумерации EU). Все тяжелые цепи IgG2 имели одинаковый (*n-)* аллотип (отличающийся P189). Было описано четыре аллотипа тяжелой цепи IgG1 (включая следующие родственные остатки согласно нумерации EU): *f* (R214); *z* (K214); *a* (D356, L358) и *x* (G431) (Jefferis & Lefranc, 2009) (Vidarsson *et al.*, 2014). Тяжелые цепи IgG1 с альтернативными остатками в положениях E356, M358 и A431 не составляют аллотипы, поскольку эти аминокислотные остатки присутствуют в других подклассах IgG. Аллотип IgG1 (*x)* не был представлен в исследовании; все тяжелые цепи IgG1 имели A431. Аллотипы тяжелой цепи IgG1 (*f)*, (*z)*, (*a)* и родственные остатки показаны на фигурах 1A и 1B.

[00113] Антитела на фигурах 1A и 1B рассортированы по вязкости. Таблица на фигурах 1A и 1B включает название моноклонального антитела, измеренные концентрации, измеренные значения вязкости и общие параметры последовательности, включая тип, подтип и рассчитанный pI. Тип IgG1, легкие цепи лямбда и подтип VH1 тяжелой цепи выделены жирным шрифтом.

[00114] Тяжелые цепи IgG1 и IgG2 и легкие цепи каппа и лямбда были довольно равномерно распределены по диапазону вязкости. Последовательная оценка подтипов выявила несколько пар подтипов, характеризующихся высокой вязкостью и низкой вязкостью: VH1|1-18 и VH1|1-02; VH3|3-33 и VH3|3-07 VK3|L16 и VK3|A27, с вероятностью случайной корреляции 0,0002; 0,076 и 0,031 соответственно, коррелирующие с остатками вязкости (фигура 2). В исследовании искали корреляции вязкости с последовательностями областей D и J, но не обнаружили значимой корреляции.

[00115] На фигуре 2 показаны значения p, которые указывают на вероятность случайной корреляции с вязкостью. На фигуре 2 также показаны остатки в подтипе с высокой вязкостью, положения в нумерации Aho и остатки в подтипах, характеризующихся низкой вязкостью.

[00116] Среди четырнадцати молекул IgG подтипа VH1 высокая вязкость была тесно связана с подтипом VH1|1-18, а низкая вязкость - с подтипом VH1|1-01 с очень низкой вероятностью того,

что это случайное совпадение (фигура 9).

[00117] Чтобы оценить корреляцию между двумя подтипами и вязкостью, была рассчитана вероятность среднего значения для одной и той же популяции по критерию Стьюдента для VH1|1-02 по сравнению с VH1|1-18, VH3|3-33 по сравнению с VH3|3-07 и VK3|L16 по сравнению с VK3|A27 с применением t-критерия равных вариантов с двумя выборками с двусторонним распределением.

[00118] Обнаружили ассоциацию (t-критерий, p=0,031) легкой цепи VK3|L16 с высокой вязкостью и VK3|A27 с низкой вязкостью (фигура 2, фигура 12, слева). VK3|L16 по сравнению с VK3|A27 и VH3|3-33 по сравнению с VH3|3-07 обсуждаются дополнительно в данном описании. Из-за сильной корреляции с вязкостью VH1|1-18 и VH1|1-02 дополнительно оценивали следующим образом. На следующем этапе последовательности цепей 43 антител выравнивали и оценивали следующим образом.

Выравнивание последовательностей и система нумерации

[00119] Существует несколько систем нумерации IgG, в том числе:

EU--Edelman et al. (1969), "The covalent structure of an entire gamma immunoglobulin molecule", Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 63, 78-85;

Kabat--Kabat et al. (1991), Sequences of proteins of immunological interest, Fifth Edition. NIH Publication No. 91-3242;

Chothia--Chothia et al. (1992), "Structural repertoire of the human VH segments", J.Mol.Biol. 227: 799-817; Tomlinson et al., (1995), "The structural repertoire of the human V kappa domain. EMBO J. 14: 4628-4638;

Aho--Hoenegger et al. (2001), "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool", J. Mol. Biol. 309, 657-670;

и другие. Все четыре системы нумерации, упомянутые выше, проиллюстрированы на фигуре 9 справа в отношении каркасной области 3 тяжелой цепи подтипа VH1. Схема Aho была построена с применением пространственных положений аминокислотных остатков, полученных из более чем 400 кристаллических структур

вариабельных доменов различных антител. Систему нумерации Aho, определенную A. Honegger (цитата выше), применяли в этой работе, поскольку это система нумерации является основанной на 3D-структуре. Это создает преимущество именно для остатков в CDR: остатки с одинаковыми номерами расположены в одинаковых пространственных областях и сопоставимы по разным последовательностям IgG. Поскольку положения остатков в схеме нумерации Aho связаны с третичной структурой, они должны быть более ассоциированы с биофизическими и биохимическими свойствами и, возможно, вязкостью. Нумерация Aho выровнена и коррелирует с другими основными схемами нумерации, показанными в нескольких таблицах данного описания. Любую из четырех систем нумерации можно взаимозаменяемо применять для идентификации предпочтительных аминокислотных замен. Вариабельная область тяжелой цепи заканчивается следующими остатками для различных систем нумерации: 149 Aho, 117 EU, 113 Kabat, 113 Chothia. Вариабельная область легкой цепи заканчивается на 149 Aho, 107 EU, 107 Kabat, 107 Chothia. Нумерация Aho выделяет больше номеров для областей CDR вместо использования букв для остатков CDR, как в Kabat и Chothia (например, 82b для Kabat и Chothia). В результате номера Aho для тех же самых остатков часто больше. Каждая вариабельная область включает три определяющих комплементарность участка (CDR) и четыре каркасные области (FR) в следующей последовательности: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4. Хотя CDR обеспечивают большое разнообразие последовательностей с целью связывания с антигенами (области CDR3 связываются чаще всего), последовательности FR более консервативны и содержат только несколько различий, некоторые из которых специфичны в отношении подтипа.

Корреляция последовательностей с вязкостью

[00120] В дополнение к оценке общих характеристик последовательности, последовательности вариабельных областей выравнивали, чтобы идентифицировать остатки, ответственные за различия вязкости. В дополнение к визуальным наблюдениям разработали и применили программный алгоритм машинного обучения для идентификации остатков, наиболее влияющих на вязкость, и для

прогнозирования значений вязкости антител по их последовательностям. Прогностическую модель строили с применением заряда и гидрофобности остатков в положениях, выровненных в соответствии с Aho.

[00121] Выравнивание последовательностей тяжелой цепи VH1 и оценка молекул пяти последовательностей подтипа VH1 1-18, характеризующегося высокой вязкостью, и пяти последовательностей подтипа VH1 1-02, характеризующегося низкой вязкостью, показали, что только 4 остатка отличались между двумя подтипами в каркасах, все четыре расположены в каркасе 3 (фигура 9, справа). Большее число различий последовательностей наблюдалось в CDR, но они были оставлены за рамками исследования, поскольку CDR часто участвуют в связывании с антигенами, и сконструированные (мутирующие остатки в) CDR с целью снижения вязкости несут значительный риск потери активности. Связанные с подтипом различия в вязкости и остатках в FR3 указывают на то, что следующие аминокислотные замены могут потенциально обеспечивать уменьшение вязкости в соответствии с нумерацией Aho: T82R, T86I, R94S и S95R. Алгоритм программного обеспечения поддерживал четыре замены, а также обеспечивал предположение, что следующие две замены коррелировали со снижением вязкости: G13V/L легкой цепи в FR1 и S59R/K тяжелой цепи с края от CDR2, последняя корреляция наблюдалась в подтипе VH3 (фигура 9, справа).

Оценка in silico предлагаемых аминокислотных замен

[00122] VH T82R. R82 с высокой частотой происходит в VH1-02. Моделирование структуры IgG показало, что положение 82 тяжелой цепи согласно Aho является частью верхнего ядра глобулиновой складки и обычно не вступает в контакт с антигеном, но оно может непосредственно вступать в контакт с остовами CDR в соответствии с Ewert et al. (2003), "Biophysical properties of human antibody variable domains", J. Mol. Biol. 325: 531-553. HC82 характеризуется очень консервативными взаимодействиями H-связи основной цепи - боковой цепи с амидами CDR1 и CDR2 остова (Honegger et al., выше). R82 также может обеспечивать координацию атомов кислорода остова петли CDR2.

[00123] VH R94S и S95R. S94 и R95 с высокой частотой

происходят в VH1-02. Эти положения располагаются на поверхности, вдали от антигенсвязывающего домена, и считаются частью нижнего ядра.

[00124] T86I. I86 с высокой частотой встречается в VH1-02. Данные предполагают замену гидрофобного остатка (I) гидрофильным остатком (T) на поверхности, что потенциально может привести к агрегации.

[00125] VH S59R/K- в пределах VH1 и VH3, гидрофильное положение 59 ассоциировано с более низкой вязкостью. Положение VH S59R/K характеризуется высокой структурной вариабельностью и вариабельностью последовательности, достаточно подвержено воздействию растворителя и находится непосредственно между остатками 58 и 60, которые являются частью верхнего ядра и могут влиять на связывание. Структура, вероятно, будет напрямую зависеть от различий в остатках 58 и 60 (особенно 58, если он погружен). R/K59 имеет низкую частоту встречаемости (ниже 2%) и не наблюдался в VH1 согласно анализу частоты аминокислотных остатков. Все R/K59 находятся в наборе данных для VH3, кроме одного (VH4).

[00126] VL G13V/L - это положение структурно погружено и является частью нижнего ядра вариабельного домена в соответствии с Ewert et al., выше. С этой точки зрения мутация G13V в более гидрофобный остаток должна сделать ядро более прочным.

[00127] Подводя итог, можно сказать, что анализ последовательности in silico показал, что предлагаемые мутации не обеспечивают введение никаких дополнительных участков гликозилирования или участков, чувствительных к быстрому разрушению в физиологических или слабокислых условиях состава (NG, NS, NT, DG, DH). Мутации VH T82R, T86I, R94S и S95R обеспечат переход от подтипа VH1-18 к VH1-02 в каркасной области 3, поэтому они не должны обеспечивать введение каких-либо необычных или редких мотивов. Добавление мутаций VH S59R и VL G13V было предположено при помощи программного обеспечения на основании подтипа VH3 вне VH1. Ни один из участков мутации не расположен близко к областям связывания, за исключением S59R, который находится с краю CDR2 HC и, следовательно, представляет

умеренный риск нарушения активности/связывания. Аргинин является очень редко встречающимся остатком в положении 59 (R59), поэтому прогноз его воздействия затруднен. T86I идентифицировали как характеризующуюся высоким риском агрегации и удалили из перечня мутаций.

Полученные мутанты и их экспрессия, активность, химические модификации, гликозилирование и вязкость.

[00128] Принимая во внимание вышеизложенные соображения, получили несколько мутантов для двух антител IgG2 АК и АО подтипа VH1-18, характеризующегося высокой вязкостью, с целью снижения вязкости при сохранении активности (фигура 9B). Фигура 9B включает символы мутантов моноклональных антител и соответствующие мутации в тяжелой и легкой цепях.

[00129] Очень низкий уровень экспрессии наблюдали для обоих мутантов АК, содержащих замену S59R (отмечена * на фигуре 3). Жизнеспособность и плотность жизнеспособных клеток также были низкими для одного из них, АК (59 82 94 95 13). С другой стороны, мутанты антитела АО, содержащие замену S59R, характеризовались продуцированием титра, сопоставимого с титром исходной молекулы АО. Хотя статистических данных было недостаточно, чтобы сделать общий вывод о положении 59 тяжелой цепи, случай показал, что одна аминокислотная замена может значительно изменить экспрессию. Химические модификации, включая окисление, дезамидирование, изомеризацию и характер гликозилирования, были одинаковыми среди двух исходных молекул и их мутантов, как было измерено с помощью пептидного картирования в анализе LC-MS.

[00130] Значения активности исходного антитела АК и двух хорошо экспрессируемых мутантов, измеренной посредством связывания с PCSK9, были сходными (фигура 4). Наконец, измеренные значения вязкости мутантов АК и АО были значительно ниже, чем у исходных антител, как и предсказывалось (фигура 5). Например, мутант АК (82 94 95) обладал только 39% от вязкости исходного антитела. Вязкость обоих мутантов АО, содержащих замену S59R, была даже ниже, приблизительно 28% от вязкости исходного антитела (фигура 5). Мутанты S59R для антитела АК

плохо экспрессировались, и вязкость измерить было нельзя. Средние значения вязкости для подсемейств VH1|1-18 и VH1|1-02 зародышевого типа добавили для сравнения. Всего выявили 12 стабильных различий последовательностей между подсемействами VH1|1-18 и VH1|1-02, в том числе 8 в CDR и 4 в каркасных областях (фигура 9). Три участка, все в каркасной области 3, выбрали для аминокислотных замен из VH1|1-18, характеризующегося высокой вязкостью, в VH1|1-02 с низкой вязкостью. Три точечные мутации в каркасах вводили в два mAb подсемейства VH1|1-18 (AK и AO) для преобразования только этих остатков в остатки, присутствующие в VH1|1-02. Хотя шансы достичь возможного 2-кратного снижения вязкости были теоретически низкими (3/12), эти замены довольно неожиданно дали желаемый результат: только при трех заменах вязкость снизилась приблизительно в два раза в отношении обеих молекул антител.

Вязкость по сравнению с pI

[00131] Хотя зависимость вязкости от pI не была четкой для всей группы из 43 mAb, подгруппа VH1 явно показала, что вязкость стабильно увеличивается, когда значения pI mAb снижаются с pI 8,5 до pI 6,5 в составе с pH 5,2 (фигура 6). Можно также наблюдать переход от mAb VH1|1-18, характеризующихся высокой вязкостью, к mAb VH1|1-02, характеризующихся низкой вязкостью. Как и предполагалось, мутанты T82R, R94S и S95R антител AK и AO переместились приблизительно в два раза ниже по шкале вязкости от области VH1|1-18 до VH1|1-02 на графике (фигура 6). Мутанты AO (59 82 94 95) и AO (59 82 94 95 13) переместились к еще более низкой вязкости и немного более высокому значению pI, указывая на то, что замена S59R, принятая извне группы VH1, была эффективной для дополнительного снижения вязкости. К сожалению, мутанты AK, содержащие R59, экспрессировались плохо, что позволяет предположить, что появление редко встречающегося остатка аргинина в положении 59 может влиять на экспрессию.

[00132] Увеличение pI в отношении антител в составах с pH < pI (например, в слабокислом составе, применяемом в данном исследовании) обычно приводит к снижению вязкости. Этот результат можно объяснить кулоновским отталкиванием положительно

заряженных молекул антител. Известно, что белки, включая антитела, демонстрируют плохую растворимость и высокую степень осаждения, что влияет на вязкость при высоких концентрациях. Интересно, что замены VH1|1-18 на VH1|1-02 в каркасной области 3 приводили к двукратному снижению вязкости и лишь к незначительному увеличению значений pI антител, что дает основание предполагать, что не увеличение заряда, а некоторые структурные изменения могут быть причиной резкого снижения вязкости.

[00133] После наложения кристаллографических структур сотен Fab-доменов идентифицировали взаимодействия водородных связей в отношении каждого положения VH и VL (Honegger et al. (2001), "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool", J. Mol. Biol. 309: 657-670). Данные указывают на то, что идентифицированные положения могут быть связаны с другими остатками посредством взаимодействий водородных связей основной цепи и боковой цепи (для молекул антител АК и АО типа III). Например, 94 было связано с 77 в некоторых структурах иммуноглобулина VH типа III; 95 с 18; 59 с 67, 66, 65, 61, 60 и VL13 с 146, 148. Следовательно, замены остатков в этих положениях могут обеспечивать изменение взаимодействий и укладку иммуноглобулина. Кристаллическая структура антитела АК (Jackson et al., 2007), "The Crystal Structure of PCSK9: a Regulator of Plasma LDL-Cholesterol", Structure 15: 545-52) предполагает, что все три положения 82, 94 и 95 находятся на самой периферии Fab-областей и подвержены воздействию растворителя и других молекул антител. Изменения в положениях FR3 в VH3 (фигура 11) и VK3 (фигура 12) также коррелируют с вязкостью. Одним из объяснений их роли в обеспечении вязкости является то, что эти положения в FR3 находятся на периферии молекулы и активно участвуют в межмолекулярных взаимодействиях во время напряжения сдвига, связанного с движением через инъекционные иглы и измерениями вязкости.

[00134] Более низкая вязкость антител VK3|A27 и более высокая вязкость антител VK3|L16 показали обратную корреляцию

между вязкостью и pI (фигура 8, фигура 12).

[00135] Следует отметить, что pI был не очень эффективным, но в некоторых случаях полезным прогностическим маркером вязкости. В целом, вязкость снижалась с увеличением pI, и pI следует принимать во внимание. Например, значения вязкости VH3|3-33 становятся более низкими и сходными со значениями VH3|3-07 для молекул антител с более высоким pI (фигура 7). Следовательно, pI следует принимать во внимание при прогнозировании вязкости VH3|3-33.

Предлагаемое снижение вязкости для семейств VH3 и VK3 зародышевого типа

[00136] Антитела VH3|3-33, характеризующиеся высокой вязкостью, и антитела VH3|3-07, характеризующиеся низкой вязкостью, в среднем имеют большую разницу в вязкости, при этом они находятся в диапазоне сходных значений pI (фигура 7). Неожиданно, в среднем VH3|3-07 обладали более низкой вязкостью, а также более низким pI, что противоречит типичному поведению, описанному в литературе. Можно обеспечивать уменьшение значений вязкости следующих молекул VH3|3-33 при помощи мутаций: AQ, AM, AI, AG.

[00137] Моноклональные антитела с легкими цепями VK3|L16, характеризующимися высокой вязкостью, и легкими цепями VK3|A27, характеризующимися низкой вязкостью, также показали большую разницу в вязкости, при этом демонстрируя относительно небольшую разницу в значениях pI, что снова указывает на структурные различия между подсемействами (фигура 8). Значения вязкости следующих молекул VK3|L16 можно уменьшать при помощи мутаций, описанных на фигуре 11: антитела AQ и AF.

[00138] Анализ общих характеристик последовательности выявил следующие пары, характеризующиеся высокой/низкой вязкостью: VH1|1-18/VH1|1-02; VK3|L16/VK3|A27 и VH3|3-33/VH3|3-07 со значениями p для корреляции 0,0002, 0,031 и 0,076 соответственно (фигура 2). Положения и остатки последовательностей, коррелирующие с различиями вязкости, идентифицировали, и их можно рассматривать в качестве кандидатов для точечных мутаций, обеспечивающих снижение вязкости (фигура

2). Представленная выше корреляция семейств VH и VL с вязкостью показывает, что теоретически антитела со следующими комбинациями VH и VL должны обладать самой низкой вязкостью (фигуры 13A и B): VH2, VH3|3-07, VH1|1-02 в случае VH и VK3, VL1, VK3|A27 в случае VL. Три антитела конфигурации VH1|1-02 и VK3|A27 практически имели место в наборе авторов, и они действительно демонстрировали низкие значения вязкости: B (5,6 сП), J (8,2 сП), Y (12,1 сП).

Исследования химического перекрестного сшивания

[00139] Провели широкое исследование потенциальных белок-белковых взаимодействий в вязких растворах антител с применением химического перекрестного сшивания при высоких концентрациях белка. Химическое перекрестное сшивание - это классическая биохимическая методика, применяемая для демонстрации взаимодействия определенных частей белков друг с другом. В данном документе авторы описывают применение химического перекрестносшивающего реагента нулевой длины для идентификации потенциальных белок-белковых взаимодействий в вязких растворах антител с высокой концентрацией. Результаты химического перекрестного сшивания вязких и невязких антител применяют для построения модели потенциальных белок-белковых взаимодействий в растворе.

[00140] Химическое перекрестное сшивание при помощи EDC показывает наличие общего химически перекрестносшиваемого олигомерного распределения. Химическая перекрестная сшивка, которая приводит к олигомерной структуре, неожиданно является не межмолекулярной, а скорее внутримолекулярной сшивкой. Внутримолекулярная перекрестная сшивка между верхней частью Fc и нижней частью Fab приводит к конформации антитела, которая может способствовать образованию опосредованных Fc-Fc олигомеров антител. Кристаллическая структура антитела 1HZH содержит гексамер антитела, в асимметричном звене которого одно Fab-плечо прикреплено к Fc-домену для облегчения взаимодействия Fc-Fc, критического для образования гексамера IgG1. Появление этой конформации может иметь или не иметь решающее значение для образования гексамера в кристалле белка. Повышенная склонность к

образованию гексамера в растворе, если присутствует внутримолекулярная химическая поперечная сшивка Fab-Fc, дает основание предполагать, что Fab-фрагмент, прикрепленный к Fc, может характеризоваться повышенной склонностью к образованию олигомеров антител на основе Fc-Fc.

Уменьшение параметров взаимодействия Fc-Fc может обеспечивать уменьшение вязкости раствора

[00141] Научная литература включает исследования в отношении образования гексамеров антител, связанных с взаимодействием с Clq1 и активностью CDC. Diebolder et al. обнаружили, что антитела к CD20 с определенными точечными мутациями Fc, включая K439E и S440K, подавляли активность CDC, но у связанного двойного мутанта K439E/S440K восстанавливалась активность CDC. Мутация I253A также обеспечивала снижение активности CDC. Diebolder et al. (2014), "Complement is Activated by IgG Hexamers Assembled at the Cell Surface", Science **343**: 1260-3. Diebolder et al. не связывали мутанты, которые они раскрывают, с влиянием на вязкость антител. Точно так же van den Bremer et al (2015) обнаружили, что заряженные остатки на C-конце антитела могут обеспечивать снижение взаимодействия с Clq1 по причине сниженной способности к образованию гексамерных структур IgG. Авторы не связывают присутствие заряженных остатков на C-конце IgG с влиянием на вязкость раствора антител.

[00142] Наблюдение гексамера антител в вязких растворах антител позволяет предположить, что взаимодействия Fc-Fc, которые присутствуют в кристаллической структуре гексамера антитела, а также структура, которая, как считается, формируется до привлечения Clq1 (комплемента), вероятно, присутствуют в вязких растворах антител в отсутствие химического поперечносшивающего средства EDC. Чтобы проверить, может ли взаимодействие Fc-Fc влиять на вязкость раствора, в Amgen получали Fc-мутанты на основе работы, проделанной Diebolder et al. Затем материалы оценивали в буфере для состава, направленного против PCSK9, при помощи конусно-пластинчатой реологии. Сравнение исходного антитела к PCSK9 АК и Fc-мутантных

антител к PCSK9 показало, что снижение аффинности Fc к Fc действительно обеспечивает снижение вязкости раствора антитела. Точечные мутанты сохраняли способность связываться с FcRn, и не было никаких изменений в биологической активности. Способность двойного мутанта, в котором восстанавливалась активность комплемента дикого типа, возвращаться к вязкости дикого типа демонстрирует, что снижение вязкости можно обратить вспять, если восстанавливать способность взаимодействий Fc-Fc до уровней дикого типа. Вместе с наблюдением Fc-Fc-опосредованных олигомерных частиц, обеспечивающих увеличение вязкости раствора, присутствует обычное Fc-опосредованное белок-белковое взаимодействие, которое вносит вклад в вязкость раствора антител Следует отметить, что из пяти мутаций, S440K, I253A, K439E, H433A, N434A, определенных Diebolder et al. как снижающие активность CDC и протестированных в отношении вязкости в данной работе, только первые две показали снижение вязкости в составе антитела к PCSK9 с высокой концентрацией, в то время как K439E, H433A и N343A не обеспечивали снижения вязкости в составе антитела к PCSK9 с высокой концентрацией, что указывает на то, что не существует прямой корреляции, и что специалисты в данной области не могут правильно предсказать более низкую вязкость на основе информации, предоставленной Diebolder et al. Мутант K439E также оценили в составе на основе сахарозы и высокой концентрации белка и обнаружили, что он был менее вязким, чем исходный мутант антитела к PCSK9 при той же концентрации. Присутствие аргинина в составе антитела к PCSK9, возможно, способствовало экранированию заряда, что могло снизить эффективность отрицательного заряда, введенного в мутант K439E для уменьшения взаимодействий Fc-Fc. Мутанты H433A и N434A не имеют явной чувствительности к экранированию заряда, как мутант K439E.

[00143] Взаимодействие Fc-Fc может влиять на вязкость раствора с помощью увеличения количества потенциальных взаимодействий, возможных двумя потенциальными способами. Это может обеспечить увеличение количества взаимодействий на антитело от двух взаимодействий, опосредованных CDR, до двух

взаимодействий, опосредованных CDR, плюс 2 опосредованных Fc взаимодействия на антитело, или изменение количества свободных концов CDR, доступных в олигомерах, которые присутствуют в растворе. Учитывая тот факт, что Fc-домены антител IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 очень похожи, вполне вероятно, что опосредованные Fc-Fc взаимодействия присутствуют во всех антителах. Анализ невязких антител показывает, что внутримолекулярная перекрестная сшивка, которая указывает на наличие взаимодействия Fc-Fc, отсутствует, в отличие от вязкого антитела в той же концентрации. Это свидетельствует о том, что взаимодействие Fc-Fc, хотя и теоретически возможное, отсутствует в невязких антителах. Взаимодействие CDR со следующим ближайшим соседом может влиять на относительное расстояние между Fc, а также на относительную ориентацию с усилением взаимодействия Fc-Fc. Этим можно объяснить, почему вязкие антитела характеризуются взаимодействием Fc-Fc, а невязкие антитела - отсутствием взаимодействия, при комнатной температуре.

[00144] Наличие взаимодействия Fc-Fc также увеличивает вероятность того, что олигомер антител (димер, тример, тетрамер и т. д.) содержит максимальное количество свободных концов CDR. Большее количество свободных концов CDR увеличивает количество взаимодействий CDR со следующим ближайшим соседом. Это, в свою очередь, может увеличить склонность к образованию сети и увеличить вязкость раствора в результате более эффективной "инфильтрации".

С-концевые модификации для снижения вязкости

[00145] Определенные модификации на С-конце антитела препятствуют связыванию C1q и комплементзависимой цитотоксичности (CDC). Van den Bremer et al. (2015), "Human IgG is produced in a pro-form that requires clipping of C-terminal lysines for maximal complement activation", mAbs 7(4): 672-80. Авторы обнаружили, что С-концевой лизин и С-концевая глутаминовая кислота, вероятно, обеспечивают уменьшение склонности к взаимодействиям Fc-Fc, приводящим к образованию гексамера антител, который может наиболее эффективно взаимодействовать с Clq1. Авторы сконструировали мутанты

антитела к CD20 и антитела к CD38, имеющие PGKP (SEQ ID NO:381), PGKKP (SEQ ID NO:382), PGKKKP (SEQ ID NO:383) и PGE на С-конце. Они обнаружили, что данные мутанты демонстрировали в значительной степени сниженную или полностью утраченную активность CDC. Таким образом, можно сделать вывод, что мутации блокировали гексамеризацию, ранее коррелировавшую у авторов с активностью CDC. С учетом имеющейся корреляции гексамеризации с вязкостью, такие мутации также должны обеспечивать снижение вязкости антигенсвязывающих белков. Таким образом, разумно сделать вывод, что размещение положительно заряженных или отрицательно заряженных аминокислот на С-конце, независимо от того, помещены ли они туда путем добавления или замены существующих С-концевых аминокислот, будет обеспечивать снижение вязкости антигенсвязывающего белка.

Модификация последовательности для улучшения фармакокинетических параметров

[00146] Настоящее изобретение также включает открытие улучшенных фармакокинетических свойств антигенсвязывающих белков, имеющих мутации, которые также могут обеспечивать снижение вязкости. В частности, было обнаружено, что мутации S440K обеспечивают улучшение как Tmax (время после введения дозы, при котором наблюдалась максимальная концентрация), так и Cmax (максимальная наблюдаемая концентрация, измеренная после введения дозы). Было обнаружено, что мутанты антитела AK, характеризующиеся S440K, независимо с другими мутациями, имеют Tmax, уменьшенное более чем вдвое по сравнению с исходным антителом AK, после подкожной инъекции мутантов и исходного антитела в одной и той же концентрации. Также было обнаружено, что такие мутанты имеют Cmax, которая на 28% или 42% выше после подкожной инъекции мутантов и исходного антитела. См. фигуру 22.

Нуклеиновые кислоты, векторы, клетки-хозяева

[00147] Настоящее изобретение дополнительно включает выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие биспецифические антитела по настоящему изобретению, которые содержат, например, легкую цепь, вариабельную область легкой цепи, константную область легкой цепи, тяжелую цепь, вариабельную область тяжелой

цепи, константную область тяжелой цепи, линкеры, и любые и все их компоненты и комбинации из биспецифических антител, описанных в данном документе. Нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению включают нуклеиновые кислоты, обладающие по меньшей мере 80%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 90%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95% и наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 98% гомологией с нуклеиновыми кислотами по настоящему изобретению. Термины "процент сходства", "процент идентичности" и "процент гомологии" при ссылке на конкретную последовательность используются, как изложено в программном обеспечении GCG® Университета Висконсина. Нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению также включают комплементарные нуклеиновые кислоты. В некоторых случаях последовательности будут полностью комплементарными (без ошибочных спариваний) при выравнивании. В других случаях в последовательностях может присутствовать до приблизительно 20% ошибочных спариваний. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены нуклеиновые кислоты, кодирующие как тяжелую цепь, так и легкую цепь антитела по настоящему изобретению.

[00148] Нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению могут быть клонированы в вектор, такой как плазмида, космида, бакмида, фаг, искусственная хромосома (BAC, YAC) или вирус, в которые могут быть вставлены другая генетическая последовательность или элемент (ДНК или РНК), таким образом, чтобы обеспечить репликацию присоединенной последовательности или элемента. В некоторых вариантах осуществления вектор экспрессии содержит сегмент конститутивно активного промотора (такого как ограничения CMV, SV40, фактора элонгации или последовательности LTR) или последовательность индуцибельного промотора, такого как индуцируемый стероидом вектор pIND (Invitrogen), таким образом, что экспрессию нуклеиновой кислоты можно регулировать. Векторы экспрессии по настоящему изобретению могут дополнительно содержать регуляторные последовательности, например, внутренний участок связывания рибосомы. Например,

вектор экспрессии можно вводить в клетку с помощью трансфекции.

[00149] В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к вектору экспрессии, содержащему следующие функционально связанные элементы; промотор транскрипции; первую молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь биспецифического антигенсвязывающего белка, антитела или антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению; вторую молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь биспецифического антигенсвязывающего белка, антитела или антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению; и терминатор транскрипции. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к вектору экспрессии, содержащему следующие функционально связанные элементы; первый промотор транскрипции; первую молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую тяжелую цепь биспецифического антигенсвязывающего белка, антитела или антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению; первый терминатор транскрипции; второй промотор транскрипции; вторую молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь биспецифического антигенсвязывающего белка, антитела или антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению; и второй терминатор транскрипции.

[00150] Кроме того, последовательность секреторного сигнального пептида при желании может факультативно кодироваться вектором экспрессии, функционально связанным с представляющей интерес кодирующей последовательностью, таким образом, что экспрессируемый полипептид может секретироваться рекомбинантной клеткой-хозяином для более легкого выделения представляющего интерес полипептида из клетки.

[00151] Кроме того, предусмотрены рекомбинантные клетки-хозяева, содержащие такие векторы и экспрессирующие тяжелую и легкую цепи.

Очистка

[00152] Способы очистки антител известны в данной области техники и могут применяться при получении антител и биспецифических антител по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления способы очистки антител включают

фильтрацию, аффинную колоночную хроматографию, катионообменную хроматографию, анионообменную хроматографию и концентрацию. Стадия фильтрации предпочтительно включает ультрафильтрацию и более предпочтительно ультрафильтрацию и диафильтрацию. Фильтрацию предпочтительно осуществляют по меньшей мере приблизительно 5-50 раз, более предпочтительно от 10 до 30 раз и наиболее предпочтительно 14-27 раз. Аффинную колоночную хроматографию можно осуществлять, например, как аффинную хроматографию PROSEP® (Millipore, Биллерика, Массачусетс). В предпочтительном варианте осуществления аффинная хроматография включает колоночную хроматографию PROSEP®-vA. Элюат можно промывать растворителем-детергентом. Катионообменная хроматография может включать, например, катионообменную хроматографию с применением SP-Sepharose. Анионообменная хроматография может включать, например, без ограничения анионный обмен с быстрым потоком с применением Q-Sepharose. Стадия анионного обмена предпочтительно является несвязывающей, что позволяет удалять загрязняющие вещества, включая ДНК и BSA. Продукт, представляющий собой антитело, предпочтительно нанофильтруют, например, с использованием нанофильтра Pall DV 20. Продукт, представляющий собой антитело, можно концентрировать, например, с применением ультрафильтрации и диафильтрации. Способ может дополнительно включать стадию эксклюзионной хроматографии для удаления агрегатов. Другие параметры очистки приводятся в рабочих примерах ниже.

[00153] Биспецифические антитела, антитела или антигенсвязывающие фрагменты также могут быть получены другими способами, известными в данной области техники, например, путем химического соединения антител и фрагментов антител.

[00154] Каждая рукопись, исследовательская статья, обзорная статья, реферат, заявка на патент, патент или другая публикация, процитированная в данном описании, включена в данный документ посредством ссылки в своем полном объеме.

РАБОЧИЕ ПРИМЕРЫ

[00155] Настоящее изобретение дополнительно

проиллюстрировано следующими рабочими примерами, которые иллюстрируют, но не ограничивают объем настоящего изобретения.

Пример 1

Мутации Fab

Материалы

[00156] Группу из молекул 43 человеческих и гуманизированных рекомбинантных моноклональных антител с различными мишенями и различными последовательностями получали и очищали в соответствии со стандартной процедурой (фигуры 1A и 1B). Собирали группу с эквивалентной чистотой, составляющей > 98%, с применением эксклюзионной хроматографии (SEC). Образцы концентрировали в максимальном объеме 3 мл с применением ультрафильтрационной ячейки с перемешиванием Amicon Model 8003 (Millipore, Биллерика, Массачусетс) при 2-8°C при максимальном давлении 30 ± 10 фунтов/кв. дюйм. Их концентрировали до 150 мг/мл в соответствии с приблизительным убыванием объема в буфере для составления, содержащем 20 мМ ацетата, 9% сахарозы при pH 5,2 (без полисорбата), и определяли конечные концентрации (±10%) с применением поглощения при 280 нм в отношении белка (после разбавления в конечном итоге в пределах 0,1-1 единицы абсорбции (AU)) и специфического для белка коэффициента экстинкции.

[00157] Получали, очищали и составляли несколько мутантов, характеризующихся низкой вязкостью, из двух mAb в соответствии с аналогичной стандартной процедурой. Они включали антитело к пропротеиновой конвертазе субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9, антитело АК) и антитело к макрофагальному колониестимулирующему фактору (M-CSF, AO).

Измерения вязкости

[00158] Анализ вязкости проводили на конусно-пластинчатом приборе Brookfield LV-DVIII (Brookfield Engineering, Мидлборо, Массачусест, США) с применением шпинделя CP-40 и чашки для образца. Все измерения проводили при 25°C при контроле с помощью водяной бани, прикрепленной к чашке для образца. Многократные измерения вязкости собирали вручную в пределах определенного диапазона крутящего момента (10-90%) с помощью увеличения

частоты вращения шпинделя. Измерения усредняли с целью указания в отчете одного значения вязкости на образец для упрощения полученной диаграммы сравнения.

Выравнивание последовательностей

[00159] Структурное выравнивание последовательностей осуществляли с помощью программного средства Ab Initio, разработанного с использованием макросов Excel, загруженных на факультете биохимии Цюрихского университета.

ПРИМЕР 2

Мутации Fc

Экспрессия и очистка мутантов

Материалы и способы

Антитело к C-kit (антитело BA, SEQ ID NO: 174 и 176, кодируемые нуклеиновыми кислотами под SEQ ID NO: 173 и 175 соответственно), антитело AH к склеростину и антитело AK к PCSK9

IgG1 и IgG2 к стрептавидину

1-этил-3-[3-диметиламинопропил]карбодиимида гидрохлорид (EDC)

Солюбилизация с н-метил-2-пирролидоном

Эксклюзионная высокоэффективная жидкостная хроматография (SE-HPLC) со светорассеянием (LS)

Высокоэффективная жидкостная хроматография с восстановленной и алкилированной обращенной фазой (RA RP-HPLC)

Трипсиновая пептидная карта с применением электрораспылительной ионизации с масс-спектрометрией (ESI-MS)

Конусно-пластинчатый вискозиметр

Результаты

Выявление склонности к образованию олигомеров с помощью SE-HPLC перекрестного сшивания с применением EDC высококонцентрированных растворов моноклональных антител

[00160] Соединение 1-этил-3-[3-диметиламинопропил]карбодиимида гидрохлорид (EDC) использовали для химической перекрестной сшивки кислотных остатков в антителе с первичными аминами в антителе (N-конец и/или остатки Lys) и применяли в других исследованиях для определения областей белок-белкового взаимодействия. Близость карбоксильной группы к

первичному амину имеет решающее значение, поскольку между двумя группами образуется амидная связь (фигура 16). Образующиеся поперечные связи представляют собой, вероятно, солевые мостики, которые присутствуют в растворе.. Carraway and Koshland, Jr. (1972). "Carbodiimide modification of proteins". Methods Enzymol **25:** 616-623. Панель антител химически подвергали перекрестному сшиванию при помощи EDC в идентичных условиях раствора. В предыдущих реологических исследованиях определили, что некоторые из антител на панели были вязкими, а некоторые - нет (фигура 17). Невязкие антитела характеризовались небольшими значениями увеличения содержания димеров, но они не содержали больших количеств олигомеров более высокого порядка. Напротив, вязкие антитела содержали большие количества димера, а также олигомеров более высокого порядка. Краткое изложение представлено на фигуре 17. Все антитела, которые были идентифицированы как вязкие, содержали перекрестно сшитые с помощью EDC частицы, которые оказались крупнее димера. Внешний вид более крупных олигомерных частиц зависит от концентрации (антитело АН показано на фигуре 18 в качестве примера). Для облегчения дальнейшего анализа условия химического перекрестного сшивания изменили, чтобы довести реакцию перекрестного сшивания до завершения. Растворы становились твердыми после химического перекрестного сшивания при 200 мг/мл. Твердые вещества повторно растворяли в буфере или забуференном 3% растворе NMP. Анализ SE-HPLC обоих образцов показал, что образцы были сходными. Забуференный 3% раствор NMP растворял белок значительно быстрее, и в раствор поступало больше материала. Антитело АН повторно растворяли и дополнительно анализировали в качестве примера.

Анализ размера с помощью SE-HPLC с LS в сетевом доступе

[00161] Растворы перекрестносшитых антител анализировали с помощью SE-HPLC со светорассеянием в сетевом доступе, чтобы определить размер элюируемых частиц. SE-HPLC осуществляли с анализом светорассеяния в сетевом доступе в отношении антитела АН после химического перекрестного сшивания при помощи EDC и повторного растворения с 3% NMP. В SE-HPLC выявили три пика, присутствующих в UV и RI. Первый пик идентифицировали как

частицы с массой 840,5 кДа. Это близко к ожидаемой массе гексамера антитела АН, равной 873,2 кДа. Масса других частиц составляла 494,6 кДа, что близко к прогнозируемой массе 436,6 кДа для тримера антитела АН. Третьи частицы показали массу 139,9 кДа, что близко к прогнозируемой массе 145,5 кДа для мономера антитела АН.

HPLC с восстановленной и алкилированной обращенной фазой перекрестносшитого при помощи EDC антитела АН

[00162] Растворы перекрестносшитых антител анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с восстановленной и алкилированной обращенной фазой. Восстановление большей части как легкой цепи (LC), так и тяжелой цепи (HC) было неожиданным, так как предполагалось, что либо HC, либо LC будут перекрестно сшиты друг с другом с образованием ненативных пептидов LC-HC или ненативных пептидов LC-LC или HC-HC, отражая перекрестносшитые олигомеры, наблюдаемые при анализе SEC. В случае антитела АН LC элюировалась в том же месте с той же самой массой, что и неперекрестносшитая LC антитела АН. Имели место изменения HC в антителе АН, которые зависят от концентрации. Есть небольшое количество перекрестносшитого материала HC-HC (элюирование приблизительно через 33 минуты, фигура 21), который имел идентифицированную массу 100 кДа. При 150 мг/мл и 200 мг/мг распределение частиц HC является сходным. При более низких концентрациях белка распределение включает больше частиц, которые элюируются приблизительно через 28,5 мин. Распределение частиц HC коррелирует с количеством олигомера, присутствующего в каждом образце, как было проанализировано при помощи SEC в образце 200 мг/мл, содержащем наибольшее количество гексамеров, и образце 10 мг/мл, содержащем очень мало олигомера. Данная картина наблюдалась в растворах других вязких антител.

Пример 3

Исследование фармакокинетики и фармакодинамики (PKPD) исходного антитела АК к PCSK9 и мутантов, характеризующихся низкой вязкостью, в отношении отличных от человека приматов

[00163] Материалы: антитело АК и его мутанты. Все мутации в тяжелой цепи.

[00164] Fab-мутант: T82(72)R, R94(84)S, S95(85)R; нумерация согласно Aho (фактическая нумерация)

[00165] Fc-мутант S(434)K (S440K в нумерации согласно EU):

[00166] двойной мутант: T82(72)R, R94(84)S, S95(85)R; S(434)K:

[00167] В этом исследовании использовали четыре группы по 4 самца яванских макаков. Каждая группа получала 1 подкожную (SC) дозу 10 мг/кг следующим образом. Группа 1 получала исходное антитело АК (140 мг/мл); группа 2 получала Fab-мутант (210 мг/мл); группа 3 получала Fc-мутант (210 мг/мл); группа 4: Fab/Fc-мутант (210 мг/мл). Группы 1 и 2 также получали контрольную дозу разбавителя SC. Fab-мутант содержал следующие замены в положениях T82(72)R, R94(84)S, S95(85)R. Fc-мутант содержал замену в положении S(434)K.

[00168] Для измерения вязкости при 210 мг/мл исходное антитело и все мутанты составляли в концентрации 210 мг/мл в 10 мМ ацетата, 155 мМ N-ацетиларгинина (NAR), 70 мМ ArgHCl, pH 5,4, 0,01% полисорбата 80. Вязкость измеряли с применением конуса/пластины ARG2 при 1000 c^{-1} и 25°C. См. фигуру 15.

[00169] Общая схема исследования:

4 группы по 4 самца яванских макаков.

Каждая группа получала 1 дозу SC (10 мг/кг):

группа 1: исходное антитело АК (140 мг/мл);

группа 2: Fab-мутант (210 мг/мл);

группа 3: Fc-мутант (210 мг/мл);

группа 4: Fab/Fc-мутант (210 мг/мл).

Группы 1 и 2 также получали контрольную подкожную дозу разбавителя.

Биопсию кожи брали в месте инъекции через 3 дня после введения дозы.

Выполняли гистопатологический анализ.

LDL, HDL, общее содержание холестерина в плазме крови и PK наблюдали в течение 6 недель после введения дозы.

[00170] Выводы исследования

Все 4 гомолога обеспечивали заметное снижение LDL.

Максимальное снижение через 2 недели после введения дозы: на 1 неделю позже, чем ранее наблюдалось в отношении исходного антитела.

Низшая точка эффекта была не так выражена, как в отношении мутанта Fab/Fc (~ 78% по сравнению с ~ 90%).

Возврат к исходному уровню, по видимому, немного более ускорен для Fc-мутанта.

PK: Средние значения воздействия были одинаковыми (на основе Cmax и AUClast) между всеми группами лечения (в пределах 1,4 раза).

Мутации Fab и/или Fc в антителе АК к PCSK9 не обеспечивали существенного влияния на параметр реакции в месте инъекции (ISR) или профиль фармакокинетики и фармакодинамики (PKPD) у приматов, отличных от человека (NHP) (яванских макаков).

Fab-мутант: T82(72)R, R94(84)S, S95(85)R; нумерация согласно Aho (фактическая нумерация).

Fc-мутант: S(434)K (S440K в нумерации согласно EU).

ПРИМЕР 4

Получение и характеристика мутантов антитела AQ GIPR (2G10.006), характеризующихся низкой вязкостью

Клонирование, экспрессия, очистка и составление при высокой концентрации мутантов антитела AQ, характеризующихся низкой вязкостью

[00171] Исходное антитело AQ GIPR (2G10.006) описано в предварительной заявке на патент США 62/387486 как 2G10_LC1.006 (SEQ ID NO: 74 из цитируемой заявки на патент). Вышеупомянутая заявка на патент США включена в данный документ посредством ссылки. Мутант тяжелой цепи AQ (HC 1, 17, 85) с участками мутаций Q1(1)E, R17(16)G, S85(75)A и мутант легкой цепи AQ (LC 4 13 76 95 97 98) с участками мутаций M4(4)L, V13(13)L, A76(60)D, S95(77)R, Q97(79)E, S98(80)P получали следующим образом. Синтетические гены для мутантов GIPR (2G10.006) (антитело AQ), характеризующихся низкой вязкостью, получали, расщепляли и лигировали в плазмидные векторы экспрессии. Конструкции проверяли путем секвенирования ДНК. Стабильные пулы клеток создавали путем электропорации клональной линии клеток-хозяев

CHO. Пулы культивировали при отборе до достижения жизнеспособности более 85%. Пулы высевали в производственную культуру с подпиткой в течение 10 дней и собирали центрифугированную среду.

[00172] Собранные супернатанты стерилизовали фильтрацией и очищали с применением трехколоночного хроматографического способа, предусматривающего белок А, катионный обмен и анионный обмен аналогично способу, описанному ранее (Shukla et al. (2007), "Downstream processing of monoclonal antibodies-Application of platform approaches," J. Chrom. B 848: 28-39). Полученные очищенные пулы подвергали диализу в буфере для составления, содержащем 20 мМ ацетата и 9% сахарозы при pH 5,2 (без полисорбата), с достижением конечного pH ~ 5,2, и концентрировали до приблизительно 150 мг/мл с применением фильтра с отсеканием выше 30 кДа с помощью центробежной ультрафильтрации (фигура 20А).

Измерения активности

[00173] Активность измеряли при помощи анализа с использованием клеток млекопитающих 293/huGIPR, экспрессирующих рецептор глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIPR). Увеличивающиеся концентрации исходного AQ к GIPR и мутантов, характеризующихся низкой вязкостью, обеспечивали блокирование взаимодействия GIP с GIPR, что вызывало изменения cAMP, отслеживаемые во время анализа. Применение анализа было ранее описано в Tseng C.C. et al. (1996), "Postprandial stimulation of insulin release by glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Effect of a specific glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor antagonist in the rat", J. Clin.Invest. 98: 2440-2445.

Измерения вязкости

[00174] Анализ вязкости AQ и двух мутантов, характеризующихся низкой вязкостью, проводили на вискозиметре Anton Paar с применением шпинделя CP25-1/TG. Все измерения проводили при 25°C при контролировании с помощью водяной бани, прикрепленной к чашке для образца. Измерения вязкости собирали

вручную при увеличении скорости сдвига от 0 до 2000 об/мин. Собирали для каждого образца 10 результатов измерения вязкости при скорости сдвига 1000 1/с и 10 результатов измерения вязкости при скорости сдвига 2000 1/с и усредняли с получением одного значения вязкости на образец.

[00175] Следует отметить, что надежность измерений вязкости намного выше, чем точность, поскольку измерения вязкости чувствительны даже к незначительным изменениям некоторых параметров, таких как состояние вискозиметра, температура в помещении и некоторые другие незначительные параметры во время измерений. Поэтому важно измерять все образцы, представляющие интерес, при одной настройке или, если образцы, представляющие интерес, измеряют при двух настройках, иметь одинаковый эталонный стандарт при обеих настройках.

Результаты

[00176] Антитело AQ к GIPR (2G10.006) принадлежит к подсемействам тяжелой цепи VH3|3-33 и легкой цепи VK3|L16 зародышевого типа, характеризующимся высокой вязкостью. Несколько мутаций, полученных на фигурах 11 и 12, выполнили в каркасах в попытке обеспечить уменьшение вязкости AQ. Вязкость исходного AQ и двух мутантов, измеренная при одной установке вискозиметра, показала следующие значения: AQ - 19,1 сП, AQ (HC 1, 17, 85) - 15,8 сП, AQ (LC 4 13 76 95 97 98) - 12,7 сП (фигура 20). Мутант тяжелой цепи AQ (HC 1, 17, 85) составлял 83%, а мутант легкой цепи AQ (LC 4 13 76 95 97 98) составлял 67% относительно исходного AQ. На фигурах 7 и 8 показаны положения мутантов на графиках зависимости вязкости от pI в отношении членов семейств VH3 и VK3. На активность cAMP in vitro мутации вязкости одинаково не влияли. Активность оставалась неизменной в пределах погрешности клеточного анализа in vitro (см. фигуру 20B). Чтобы подытожить, введенные мутации обеспечивали снижение вязкости без потери активности.

ПРИМЕР 5

Мутант легкой цепи V78F (LC V78F согласно нумерации Aho и LC V62F в линейной нумерации) антитела к GIPR, характеризующийся низкой вязкостью

[00177] Антитело AQ к GIPR (2G10.006) показало высокую вязкость 23 сП при 150 мг/мл в составе A52Su. Это антитело характеризовалось редко встречающимся остатком V78 согласно нумерации Aho (V62 в линейной нумерации) в легкой цепи каппа (LC V78 Aho). Частота встречаемости V78 составляет <1%, тогда как F78 составляет > 98% в последовательностях легких цепей, родственных зародышевой линии каппа. Остаток LC V78 привлек внимание, поскольку он являлся ковариационным нарушителем. Ковариационный анализ позволяет установить попарные положения консервативных остатков на основе физико-химических свойств остатков в вариабельных областях антител с идентификацией неправильно расположенных остатков (которые часто не являются остатками зародышевого типа). Дополнительно с помощью ковариационного анализа можно предложить замену аминокислот в отклоняющихся положениях более распространенными последовательностями зародышевого типа, что приводит к значительному конформационному изменению, выявляемому с помощью молекулярно-динамического моделирования (Kannan G., "Method of correlated mutational analysis to improve therapeutic antibodies", заявка на патент США с сер. № 61/451929, PCT/US 2012/028596, WO 2012/125495). В попытке устранить нарушение ковариации и увеличить процент человеческих последовательностей, в антитело AQ к GIPR (2G10.006) вводили мутацию LC V78F.

[00178] Неожиданно вязкость мутанта снизилась на 25% с сохранением при этом аналогичной активности в отношении GIPR человека, измеренной в анализах cAMP (клеточных). Обе последовательности, исходное антитело AQ к GIPR (2G10.006) и его мутант LC V78F описаны в предварительной заявке на патент США 62/387486 как 2G10_LC1.006 (SEQ ID NO: 74 из цитируемой заявки) и 2G10_LC1.003 (SEQ ID NO: 71 из цитируемой заявки) соответственно. Заявка на патент США включена в данный документ посредством ссылки. Впервые обнаружено в настоящем изобретении, что такая замена приводила к снижению вязкости на приблизительно 25% за счет мутации LC V78F. Анализ вязкости AQ GIPR_2G10.006 и его мутанта V78F осуществляли при 150 мг/мл в составе, содержащем 20 мМ ацетата, 9% сахарозы при pH 5,2, 0,01%

полисорбата 80, при скорости сдвига 1000 и 25°C с применением магнитного конусно-пластинчатого вискозиметра AR-G2 от TA Instruments - Waters LLC. Размер пластины конуса составлял 20 мм в диаметре, угол конуса 1,988°, он был снабжен пластиной Пельтье из стали марки 990918 и работал с применением процедуры Flow Sweep. Измеренные значения вязкости составляли 21 сП для GIPR_2G10.006 и 15,3 сП для мутанта LC V78F GIPR (2G10.003), что означает снижение вязкости на 25%.

[00179] Как отмечалось в предыдущем примере, надежность измерений вязкости намного выше, чем точность. Вязкость при 150 мг/мл с 0,01% полисорбата обычно на 10% ниже, чем без полисорбата, что наблюдалось в случае GIPR (2G10.006). Его вязкость составляла 23 сП без полисорбата (как для всех 43 антител) и 21 сП с полисорбатом.

ПРИМЕР 6

Исследование в отношении яванских макаков

[00180] Антитела, обозначенные как АК (контроль, также известный как AMG 145 и эволокумаб) и Fab-мутант, Fc-мутант и двойной мутант, показанные в примере 3, получали с применением методологии, раскрытой в примерах 1 и 2. Фармакокинетические свойства этих антител тестировали in vivo с помощью однократной подкожной болюсной инъекции самцам яванских макаков.

Схема исследования

[00181] Исследование проводили на самцах яванских макаков. Возраст животных составлял от 2,7 до 3,8 лет, а вес от 2,9 до 3,8 кг. Животных акклиматизировали в лабораторном корпусе в течение 7 дней до начала введения дозы. Критерии отбора включали приемлемые результаты в отношении уровней холестерина до лечения (включая уровни LDL и HDL). Перед началом введения дозы всех животных рандомизировали и распределяли по группам с применением компьютерной процедуры рандомизации.

[00182] Тестируемые и контрольные препараты вводили подкожно в области середины спины соответствующим животным один раз в 1-й день. Место (места) инъекции брили перед введением и маркировали несмываемыми чернилами. Животных временно удерживали

для введения дозы и не подвергали седации. Объем дозы для каждого животного основывался на самых последних измерениях массы тела. Для групп 1 и 2 дозированные растворы вводили с помощью 2 подкожных инъекций в спину каждого животного (1 с помощью тестируемого материала, 1 с помощью разбавителя). Места инъекций находились на расстоянии по меньшей мере 5-6 см друг от друга. Тестируемый материал вводили справа от позвоночника каждому животному. Разбавитель доставляли слева от позвоночника каждому животному. Для групп 3 и 4 дозированные растворы вводили с помощью однократной подкожной инъекции в спину каждого животного. Уровни доз и объемы для каждой группы обобщены на фигуре 21.

[00183] Образцы крови собирали с помощью венепункции в пробирки, содержащие EDTA калия (K2), в различные моменты времени в течение прижизненной части данного исследования (43 дня). Животных не подвергали голоданию перед сборами крови для сывороточной химии.

[00184] Образцы охлаждали после сборов крови и разделяли для получения или сыворотки, или плазмы. Образцы осторожно перемешивали и центрифугировали. Образцы крови хранили на влажном льду сразу после сбора до центрифугирования (1500-2000 × g в течение примерно 10 минут) при температуре приблизительно 4°C. Полученную плазму или сыворотку отделяли и разделяли на 2 аликвоты (первичную и резервную), переносили в полипропиленовые пробирки с соответствующей маркировкой и хранили в морозильной камере, в которой поддерживалась температура -80°C, до анализа. Образцы плазмы использовали для определения концентрации тестируемого препарата для фармакокинетической оценки, образцы сыворотки анализировали в отношении холестерина, HDL и LDL.

<u>Оценка фармакокинетики</u>

[00185] Образцы плазмы анализировали в отношении концентрации каждого тестируемого антитела (антитело AK, Fab-мутант AK, Fc-мутант S440K AK и двойной мутант Fab/S440K AK) с применением твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). В анализе применяют рекомбинантный человеческий PCSK9 в качестве

реагента для захвата и антитело к человеческому IgG1, меченое пероксидазой хрена, в качестве реагента для обнаружения. Стандарты и образцы для контроля качества (QC) готовят путем добавления антитела АК или гомологов, характеризующихся низкой вязкостью, в 100% пул K2-EDTA яванского макака. Лунки 96-луночных микропланшетов Costar (Corning Incorporated) покрывают рекомбинантным человеческим PCSK9. После этапа блокировки стандарты, холостой образец (NSB), QC (QC) и тестовые образцы загружают в лунки микропланшета после предварительной обработки с коэффициентом разведения 100 в Blocker™ BLOTTO в TBS (Thermo Scientific). Антитело АК в образцах захватывается иммобилизованным рекомбинантным человеческим PCSK9, нанесенным на микропланшет. Несвязанный материал удаляют с помощью промывания лунок микропланшета. После промывки мышиное антитело к человеческому IgG, Ab35, конъюгированное с HRP детекторное антитело, добавляют в лунки микропланшета для связывания захваченного антитела АК. Несвязанное антитело для выявления удаляют с помощью промывания лунок микропланшета. В лунки микропланшета добавляют однокомпонентный раствор TMB для обнаружения связанного конъюгата с HRP мышиного антитела к человеческому IgG Ab35. Раствор субстрата TMB реагирует с пероксидом и, в присутствии HRP, создает колориметрический сигнал, который является пропорциональным количеству антитела АК или мутантного гомолога, характеризующегося низкой вязкостью, связанного реагентом для захвата. Проявление цвета останавливают с применением 2 н. серной кислоты и измеряют интенсивность цвета (оптическую плотность или OD) при 450 нм минус 650 нм. Данные сокращают с применением пакета сокращения объема данных Watson SP3 версии 7.4 (или более поздней) с помощью регрессионной модели с 4 параметрами (Марквардта) с весовым коэффициентом 1.

[00186] Фармакокинетические параметры оценивали с применением фармакокинетического программного обеспечения WinNonlin. Для оценки параметров применяли подход без компартментализации, совместимый с подкожным путем введения. Все параметры получали на основе отдельных концентраций в плазме с

1-го дня. Определяли следующие параметры:

Tmax (время после введения дозы, при котором отмечали максимальную наблюдаемую концентрацию),

Cmax (максимальная наблюдаемая концентрация, измеренная после введения дозы),

AUC (0-t) (площадь под кривой зависимости концентрации от времени от начала введения дозы до времени после введения дозы, при котором наблюдалась последняя количественная концентрация, с применением линейного или линейного/логарифмического метода трапеций),

AUC (0-t)/D (AUC (0-t), деленная на введенную дозу), и

RAUC (площадь под кривой от T1 до T2 в состоянии равновесия, деленная на площадь под кривой от T1 до T2 в течение исходного интервала введения дозы).

Результаты и обсуждение

[00187] Графики концентраций тестируемого препарата в зависимости от времени показаны на фигурах 24A и 24B (средние концентрации для каждого тестируемого препарата, n=4 в каждый момент времени). Фармакокинетические параметры четырех тестируемых препаратов обобщены на фигуре 22. Антитела, содержащие мутацию Fc S440K (как антитело AK (Fc-мутант), так и антитело AK (двойной мутант Fc и Fab)), демонстрируют снижение Tmax (0,81 и 1 день соответственно по сравнению с 2,5 дня) и повышение Cmax (125 и 112 мкг/мл соответственно) по сравнению с 87,8 мкг/мл) относительно антитела AK (контроль) и антитела AK (Fab-мутант), что указывает на то, что антитела, содержащие мутацию Fc, которая обеспечивает снижение вязкости, быстрее распределяются в кровоток после подкожной инъекции.

[00188] Введение всех гомологов антитела AK, характеризующихся низкой вязкостью, приводило к ожидаемому фармакологическому снижению параметров липопротеинов низкой плотности (LDL) от легкой до умеренной степени, связанному со снижением концентрации общего холестерина по сравнению с исходным уровнем (день -6). Величина снижения содержания общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности после введения Fab-мутанта AK и Fc-мутанта S440K AK в целом была

сходной с контрольными животными с тенденцией к восстановлению до исходного уровня у Fc-мутанта S440K АК на 25-й день и АК (контроль) и Fab-мутанта АК на 29-й день. Величина снижения содержания общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в случае двойного мутанта Fab/S440K АК была в целом менее выраженной по сравнению с контролем (антитело АК в дозе 10 мг/кг). Не было изменений в показателе липопротеина высокой плотности ни в одном случае гомолога АК, характеризующегося низкой вязкостью. Процентные изменения LDL-C относительно исходного уровня приведены в таблице на фигуре 23 и нанесены на график в зависимости от времени на фигурах 24A и 24B.

СОКРАЩЕНИЯ

[00189] Сокращенные термины, используемые во всем данном документе, определяются следующим образом.

AEI дисбаланс аллельной экспрессии

ANOVA дисперсионный анализ

AUC площадь под кривой

BSA бычий сывороточный альбумин

DMEM среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко

DMSO диметилсульфоксид

EDC 1-этил-3-[3-диметиламинопропил]карбодиимида гидрохлорид

EDTA этилендиаминтетрауксусная кислота

ELISA твердофазный иммуноферментный анализ

eQTL экспрессия локусов количественных признаков

ESI-TOF время-пролетная масс-спектрометрия с электрораспылительной ионизацией

FACS сортировка клеток с активированной флуоресценцией

FBS фетальная бычья сыворотка

FPLC жидкостная экспресс-хроматография белков

FVB линия мышей, инбредных в отношении аллеля вируса лейкоза Френда 1b (Fv1b)

H&E гематоксилин и эозин

HA гипоксантин

HIC хроматография гидрофобных взаимодействий

HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография

HRP пероксидаза хрена

HUVEC эпителиальные клетки пупочной вены человека

IBD воспалительное заболевание кишечника

IDMEM DMEM без глутамина

IFN интерферон

IL интерлейкин

MCP белок хемотаксиса моноцитов

MSD база данных макромолекулярных структур

PBMC мононуклеарная клетка периферической крови

PBS фосфатно-солевой буферный раствор

PCR полимеразная цепная реакция

PEG полиэтиленгликоль

PEI полиэтиленимин

QTL локусы количественных признаков

RPMI среда, разработанная в Мемориальном институте Розуэлла Парка

SNP однонуклеотидный полиморфизм

TFA трифторуксусная кислота

TMB 3,3',5,5'-тетраметилбензидин

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> AMGEN INC.
HUH, Joon
STEVENSON, Riki
BONDARENKO, Pavel
NICHOLS, Andrew
REN, Da
AGRAWAL, Neeraj Jagdish
SMITH, Richard

<120> АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ НИЗКОЙ ВЯЗКОСТЬЮ, И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

<130> A-2063-US-PSP3

<160> 379

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1
<211> 705
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 1
atggaaaccc cggcgcagct gctgtttctg ctgctgctgt ggctgccgga taccaccggc 60

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga cagagccacc 120

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agcagctact ttgcctggta ccagcagaaa 180

cctggccagg ctcccaggct cctcatttat ggtgcatcca gtagggccac tggcatccca 240

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 300

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatgata ggtcacctcg gacgttcggc 360

caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 2
<211> 235
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Ser Ser Ser Tyr Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
100 105 110

Asp Arg Ser Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 3
<211> 1389
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 3
atggattgga cctggcgtat tctgtttctg gtggcggcgg cgaccggcgc gcatagccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120

tgtaagtctt ctggatacac cttcaccggc tactatatgc actgggtgcg acaggcccct 180

ggacaagggc ttgagtggat gggatggatc aaccctaaca gtggtggcac aaactatgca 240

cagaagttta agggcagggt caccatgacc agggacacgt ccatcagcac agcctacatg 300

gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agataagtgg 360

ctggacggct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agctagcacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc 660

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720

gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagtctt cctcttcccc 780

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacgtg cgtggtggtg 840

gacgtgagcc acgaagaccc cgaggtccag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cataatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc 960

gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1020

aacaaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380

ccgggtaaa 1389

<210> 4
<211> 463
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
    50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
                85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
            100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Lys Trp Leu Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
        115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
    130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
                165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
            180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
        195 200 205

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
    210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
225 230 235 240

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
                245 250 255

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
            260 265 270

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
        275 280 285

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
    290 295 300

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
305 310 315 320

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
325 330 335

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
340 345 350

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
355 360 365

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
370 375 380

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
385 390 395 400

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
405 410 415

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
420 425 430

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 5
<211> 726
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 5
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgata ttgtgatgac ccagactcca ctctccctgc ccgtcacccc tggagagccg 120

gcctccatct cctgcaggtc tagtcagagc ctcttgaata gtgttgatgg aagcaccaat 180

ttggactggt atctgcagaa gccagggcag tctccacagc tcctgatcta tacgctttcc 240

tatcgggcct ctggagtccc agacaggttc agtggcagtg ggtcaggcac tgacttcaca 300

ctgaaaatca gcagggtgga ggctgaggat gttggagttt attactgcat gcaacgtata 360

gagtttccgc tcactttcgg cggagggacc aaggtggaga tcaaacgtac ggtggctgca 420

ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt 480

gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac 540

gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc 600

tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc aaagcagact acgagaaaca caaagtctac 660

gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc tcgcccgtca caaagagctt caacagggga 720

gagtgt 726

<210> 6
<211> 242
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser
20 25 30

Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Val Asp Gly Ser Thr Asn Leu Asp Trp Tyr
50 55 60

Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Thr Leu Ser
65 70 75 80

Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
85 90 95

Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Met Gln Arg Ile Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly
115 120 125

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
130 135 140

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
145 150 155 160

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
165 170 175

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
180 185 190

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
195 200 205

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
210 215 220

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
225 230 235 240

Glu Cys

<210> 7
<211> 1395
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 7
atggagttgg ggctgtgctg ggttttcctt gttgctattt tagaaggtgt ccagtgtgag 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac cttcagtagc tatagcatga actgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtgggt ttcatacatt agtagtagtg gtagttccat atactacgca 240

gactctgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaactc actgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagaga cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agagaggtac 360

tacggtgaca cgccctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctagtgcc 420

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540

aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660

acctgcaacg tagatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa 720

tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 780

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg 840

gtggtggacg tgagccacga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960

gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag 1020

gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380

ctgtctccgg gtaaa 1395

<210> 8
<211> 465
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Tyr Tyr Gly Asp Thr Pro Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
210 215 220

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
225 230 235 240

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
245 250 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
260 265 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
275 280 285

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
305 310 315 320

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
325 330 335

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
340 345 350

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
355 360 365

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
420 425 430

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450 455 460

Lys
465

<210> 9
<211> 699
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 9
atgtcgccat cacaactcat tgggtttctg ctgctctggg ttccagcctc caggggtgaa 60

attgtgctga ctcagtctcc agactttcag tctgtgactc caaaggagaa agtcaccatc 120

acctgccggg ccagtcagag cattggtagt agcttacact ggtaccagca gaaaccagat 180

cagtctccaa agctcctcat caagtatgct tcccagtcct tctcaggggt cccctcgagg 240

ttcagtggca gtggatctgg gacagatttc accctcacca tcaatagcct ggaagctgaa 300

gatgctgcag cgtattactg tcatcagagt agtagtttac ctctcacttt cggcggaggg 360

accaaggtgg agatcaaacg aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 420

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 480

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 540

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 600

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 660

agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 699

<210> 10
<211> 233
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Ser Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala
1 5 10 15

Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val
20 25 30

Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser
85 90 95

Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser
100 105 110

Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
130 135 140

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
195 200 205

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 11
<211> 1389
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 11
atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt ctgtgccgag 60

gtgcagctga tgcagtctgg agcagaggtg aaaaagcccg gggagtctct gaagatctcc 120

tgtaagggtt ctggatacag cttttccttc cactggatcg cctgggtgcg ccagatgccc 180

gggaaaggcc tggagtggat ggggatcatc catcctggtg cctctgatac cagatacagc 240

ccgtccttcc aaggccaggt caccatctca gccgacaact ccaacagcgc cacctacctg 300

cagtggagca gcctgaaggc ctcggacacc gccatgtatt tctgtgcgag acaaagggaa 360

ctcgactact ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctctag tgcctccacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc 660

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720

gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagtctt cctcttcccc 780

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacgtg cgtggtggtg 840

gacgtgagcc acgaagaccc cgaggtccag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cataatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc 960

gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1020

aacaaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380

ccgggtaaa 1389

<210> 12
<211> 463
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Gly Ser Thr Ala Ile Leu Ala Leu Leu Leu Ala Val Leu Gln Gly
1 5 10 15

Val Cys Ala Glu Val Gln Leu Met Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe
35 40 45

Ser Phe His Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Ile Ile His Pro Gly Ala Ser Asp Thr Arg Tyr Ser
65 70 75 80

Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Asn Ser Asn Ser
85 90 95

Ala Thr Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Gln Arg Glu Leu Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
225 230 235 240

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
260 265 270

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
275 280 285

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
290 295 300

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
305 310 315 320

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
325 330 335

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
340 345 350

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
355 360 365

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
    370 375 380

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
385 390 395 400

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
                405 410 415

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
            420 425 430

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
        435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450 455 460

<210> 13
<211> 708
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 13
atggacatga gggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgata tccagatgac ccaatcccct tctagtctgt ccgcttctgt gggcgacagg 120

gttacaataa cttgcaaagc gagccaggac atcaacaaat atgtggcttg gtatcagcaa 180

aaacccggca aggcaccaaa attgctcatt tattacacgt catggctcca gcctggtgta 240

cctagcaggt tttccggctc cggctcaggt accgacttta ctttcactat ctcctcactg 300

cagccggagg acattgccac atactactgt ctccaatatg ataacttgtt gtatactttt 360

gggcaaggaa ctaagctcga gatcaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 14
<211> 236
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
35 40 45

Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Trp Leu Gln Pro Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
100 105 110

Tyr Asp Asn Leu Leu Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 15
<211> 1401
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 15
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgagg ttcagcttgt ggagtctggc ggcggcctgg tgcagccagg cggttcactc 120

aggctgagct gtgctgcatc agggttcacc ttcagccgtt actggatgaa ctgggtgcgg 180

caagcacccg ggaaaggcct ggagtgggtg gctcagattc gcttgaaaag tgacaattat 240

gccactcact atgcagaaag cgtgaagggg cgctttacaa tttctagaga caacgccaaa 300

aactcactgt acctgcagat gaacagcctc agagctgagg atacagctgt gtattattgt 360

actgaggggc tcgactattg gggacagggc acgacagtga ccgtctctag tgcctccacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ctccgggtaa a 1401

<210> 16
<211> 467
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr
65 70 75 80

Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
85 90 95

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
100 105 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Glu Gly Leu Asp Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    290   295   300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305   310   315   320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                325   330   335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            340   345   350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        355   360   365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    370   375   380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385   390   395   400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                405   410   415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            420   425   430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        435   440   445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    450   455   460

Pro Gly Lys
465

<210> 17
<211> 708
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 17
atggacatga gggtcctcgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctgttt cccaggtgcc 60

agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctcactgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca cttgtcgggc gagtcagggt attagcaact ggttagcctg gtatcagcag 180

aaaccagaga aagcccctaa gtccctgatc tatgctgcat ccagtttgca aagtggggtc 240

ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300

cagcctgaag attttgcaac ttattactgc caacagtatg atagttaccc tcggacgttc 360

ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc 420

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 18
<211> 236
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 18

Met Asp Met Arg Val Leu Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys
1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Tyr Asp Ser Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 19
<211> 1398
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 19
atggagttgg ggctgaactg ggttttcctt gttgctattt tagaaggtgt ccactgtgag 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcttg gtccagcctg gggggtccct gagactctcc 120

tgtgcagctt ctggatttac ctttagtagt tattggatga gttgggtccg ccaggctcca 180

gggaaagggc tggagtgggt ggcctacata aagcaagatg gaaatgagaa atactatgtg 240

gactctgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaactc attgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag ggaagggata 360

ctttggttcg gggacttacc gacgttctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctctagt 420

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480

agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 660

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720

aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 840

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960

gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020

aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1080

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380

tccctgtctc cgggtaaa 1398

<210> 20
<211> 466
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 20

Met Glu Leu Gly Leu Asn Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly
1 5 10 15

Val His Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Tyr Ile Lys Gln Asp Gly Asn Glu Lys Tyr Tyr Val
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Ile Leu Trp Phe Gly Asp Leu Pro Thr
115 120 125

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
145 150 155 160

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
210 215 220

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
225 230 235 240

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
    450   455   460

Gly Lys
465

<210> 21
<211> 723
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 21
atggacatga ggctccctgc tcagctcctg gggctgctaa tgctctgggt cccaggatcc 60

agtggggatg ttctgatgac tcagtctcca ctctccctgc ccgtcaccct tggacagccg 120

gcctccatct cctgcaggtc tagtcaaagc atcgtacaca gtaacggaaa cacctacttg 180

gagtggtatc tgcagaggcc aggccaatct ccaaagctcc taatttataa ggtttctaac 240

cggttctctg gggtcccaga cagattcagc ggcagtgggt caggcactga tttcacactg 300

aaaatcagca gggtggaggc tgaggatgtt ggggtttatt actgcttcca aggtagccac 360

gttcctctga cgttcggcgc agggaccaag ctggaaatca aacggactgt ggctgcacca 420

tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg 480

tgcctgctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc 540

ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 600

agcctcagca gcaccctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 660

tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacaa agagcttcaa caggggagag 720

tgt 723

<210> 22
<211> 241
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 22

Met Asp Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp
1   5   10   15

Val Pro Gly Ser Ser Gly Asp Val Leu Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser
            20   25   30

Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
        35   40   45

Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu
    50   55   60

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
85 90 95

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly
115 120 125

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
130 135 140

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
145 150 155 160

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
165 170 175

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
180 185 190

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
195 200 205

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
210 215 220

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
225 230 235 240

Cys

<210> 23
<211> 1410
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 23
atggacacac tttgctccac gctcctgctg ctgaccatcc cttcatgggt cttgtcccag 60

gtcaccttga aggagtctgg tcctgcgctg gtgaaaccca cacagaccct cacgctgacc 120

tgcaccttct ctgggttctc actccgcact agtggaatgg gcgtgggctg gatccgtcag 180

cccccaggaa aggccctgga gtggcttgcc cacatttggt gggatgatga taagagctac 240

aacccatctc tgaagagcca gctcaccatc tctaaggaca cctccaaaaa ccaggtggtc 300

cttacaatga ccaacatgga ccctgtggac acagccacat attactgtgc acgcagaaac 360

tattactacg acgactactt cgcctactgg ggccagggca ccctggtcac cgtctctagt 420

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 1140

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1410

<210> 24
<211> 470
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 24

Met Asp Thr Leu Cys Ser Thr Leu Leu Leu Leu Thr Ile Pro Ser Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys
20 25 30

Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Arg Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Ser Tyr
65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala
100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asn Tyr Tyr Tyr Asp Asp Tyr Phe Ala
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
145 150 155 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 25
<211> 705
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 25
atggaaaccc cggcgcagct gctgtttctg ctgctgctgt ggctgccgga taccaccggc 60

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tcgcctggta ccaacagaaa 180

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtacatcca gcagggccac tggcatccca 240

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccgtcag cagactggag 300

cctgaggatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatgata ggtcacctcg gacgttcggc 360

caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 26
<211> 235
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 26

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Ser Ser Ser Tyr Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val
85 90 95

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
100 105 110

Asp Arg Ser Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 27
<211> 1389
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 27
atggattgga cctggcgtat tctgtttctg gtggcggcgg cgaccggcgc gcatagccag 60

gtgcagttgg tgcagtctgg ggctgcggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120

tgcaaggctt ctggatacac cttcaccggc tactatatac actgggtgcg acaggcccct 180

ggacaagggc ttgagtggat gggatggatc aaccctaaca gtggtggcac aaactatgca 240

caaaagtttc agggcagggt caccatgacc agggacacgt ccatcagcac agcctccatg 300

gaactgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtttatt tctgtgcgag agatcggtgg 360

ctggatgctt ttgatatctg gggccaaggg acaatggtca ccgtctcttc tgctagcacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc 660

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720

gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagtctt cctcttcccc 780

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacgtg cgtggtggtg 840

gacgtgagcc acgaagaccc cgaggtccag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cataatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc 960

gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1020

aacaaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380

ccgggtaaa 1389

<210> 28
<211> 463
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 28

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Ala Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Gly Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala
65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
85 90 95

Thr Ala Ser Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Arg Trp Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
225 230 235 240

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
260 265 270

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
275 280 285

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
290 295 300

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
305 310 315 320

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
325 330 335

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
340 345 350

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
355 360 365

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
370 375 380

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
385 390 395 400

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
405 410 415

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
420 425 430

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 29
<211> 705
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 29
atggaaaccc cagctcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcggctact taacctggta ccagcagaaa 180

cctggccagg ctcccagact cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 240

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacg gacttcactc tcaccatcag cagactggag 300

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta actcactgag caggtttggc 360

caggggacca agctggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 30
<211> 235
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Ser Ser Gly Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
100 105 110

Gly Asn Ser Leu Ser Arg Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 31
<211> 1422
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 31
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtcagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg 120

agactctcct gtgcagcgtc tggattcacc ttcagtagct atggcatgca ctgggtccgc 180

caggctccag gcaaggggct ggagtgggtg gcagttatat ggtatgatgg aagtaataaa 240

tactatgcag actccgtgaa gggccgattc atcatctcca gagataaatc caagaacacg 300

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 360

gcgggggta tagcagcagc tggcctctac tactactacg gtatggacgt ctggggccaa 420

gggaccacgg tcaccgtctc tagtgcctcc accaagggcc catcggtctt ccccctggcg 480

ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca gcggccctgg gctgcctggt caaggactac 540

ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgctc tgaccagcgg cgtgcacacc 600

ttcccagctg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc 660

tccagcaact tcggcaccca gacctacacc tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc 720

aaggtggaca agacagttga gcgcaaatgt tgtgtcgagt gcccaccgtg cccagcacca 780

cctgtggcag gaccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 840

tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccccgaggtc 900

cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccacgggag 960

gagcagttca acagcacgtt ccgtgtggtc agcgtcctca ccgttgtgca ccaggactgg 1020

ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag gcctcccagc ccccatcgag 1080

aaaaccatct ccaaaaccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1140

tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac 1200

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1260

acacctccca tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtggac 1320

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1380

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctccgggta aa 1422

<210> 32
<211> 474
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 32

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Lys
85 90 95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Gly Ile Ala Ala Ala Gly
115 120 125

Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
130 135 140

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
145 150 155 160

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
165 170 175

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
180 185 190

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
195 200 205

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe
210 215 220

Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
225 230 235 240

Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
290 295 300

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305 310 315 320

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
325 330 335

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350

Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
355 360 365

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
370 375 380

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 33
<211> 806
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 33
atgacatcca ctttgccttt ctctccacag gtgtccactc ccaggtccaa gtttaaacgg 60

atctctagcg aattccctct agagtcgact agaccaccat ggacatgagg gtgcccgctc 120

agctcctggg gctcctgctg ctgtggctga gaggtgcgcg ctgttcttct gagctgactc 180

aggaccctac tgtgtctgtg gccttgggac agacagtcaa aatcacatgc caaggagaca 240

gcctcagaag tttttatgca agctggtacc agcagaagcc aggacaggcc cctgtacttg 300

tcttctatgg taaaaacaac cggccctcag ggatcccaga ccgattctct ggctccagct 360

caggaaacac agcttccttg accatcactg gggctcaggc ggaagatgag gctgactatt 420

attgtaattc ccgggacagc agtgtttacc atctggtact cggcggaggg accaagctga 480

ccgtcctagg tcagcccaag gccaacccca ctgtcactct gttcccgccc tcctctgagg 540

agctccaagc caacaaggcc acactagtgt gtctgatcag tgacttctac ccgggagctg 600

tgacagtggc ctggaaggca gatggcagcc ccgtcaaggc gggagtggag accaccaaac 660

cctccaaaca gagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta cctgagcctg acgcccgagc 720

agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc accgtggaga 780

agacagtggc ccctacagaa tgttca 806

<210> 34
<211> 236
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Thr Val
20 25 30

Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Lys Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser
35 40 45

Leu Arg Ser Phe Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Val Leu Val Phe Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile
85 90 95

Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg
100 105 110

Asp Ser Ser Val Tyr His Leu Val Leu Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
115 120 125

Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
145 150 155 160

Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly
165 170 175

Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser
180 185 190

Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
195 200 205

Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
210 215 220

Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230 235

<210> 35
<211> 1434
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 35

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtcagg tgcagttggt gcagtctggg gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg 120

aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc ttcaccggct actatatgca ctgggtgcga 180

caggcccctg gacaagggct tgagtggatg ggatggatca accctaacag tggtggcaca 240

aactatgcac agaagtttca gggcagggtc accatgacca gggacacgtc catcagcaca 300

gcctacatgg agctgagcag gctgagatct gacgacacgg ccgtgtattt ctgtgcgaga 360

gatcaaatga gtattattat gcttcgggga gtttttcccc cttactatta cggtatggac 420

gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc 480

ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc tccgagagca cagcggccct gggctgcctg 540

gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc 600

ggcgtgcaca ccttcccagc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg 660

gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag 720

cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg 780

tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac 840

accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acgtgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa 900

gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 960

aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg 1020

caccaggact ggctgaacgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa aggcctccca 1080

gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1140

accctgcccc catcccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1200

aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac 1260

aactacaaga ccacacctcc catgctggac tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag 1320

ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1380

gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa 1434

<210> 36
<211> 478
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 36

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
35 40 45

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
65 70 75 80

Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr
85 90 95

Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Gln Met Ser Ile Ile Met Leu
115 120 125

Arg Gly Val Phe Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
130 135 140

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
165 170 175

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
180 185 190

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
195 200 205

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
210 215 220

Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
225 230 235 240

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
245 250 255

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
260 265 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
275 280 285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
    290   295   300

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
305   310   315   320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
                325   330   335

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            340   345   350

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        355   360   365

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    370   375   380

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
385   390   395   400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                405   410   415

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
            420   425   430

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        435   440   445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    450   455   460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465   470   475

<210> 37
<211> 723
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 37
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60

agatgtgata ttgtgatgac tcagtctcca ctctccctgc ccgtcacccc tggagagccg 120

gcctccatct cctgcaggtc tagtcagagc ctcctgcata gtaatggata caactatttg 180

gattggtacc tgcagaagcc agggcagtct ccacagctcc tgatctattt gggttctaat 240

cgggcctccg gggtccctga caggttcagt ggcagtggat caggcacaga ttttacactg 300

aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtt ggggtttatt actgcatgca agctctacaa 360

actccgctca ctttcggcgg agggaccaag gtagagatca aacggactgt ggctgcacca 420

tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg 480

tgcctgctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc 540

ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 600

agcctcagca gcaccctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 660

tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacaa agagcttcaa caggggagag 720

tgt 723

<210> 38
<211> 241
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 38

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser
20 25 30

Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu
50 55 60

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn
65 70 75 80

Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
85 90 95

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly
115 120 125

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
130 135 140

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
145 150 155 160

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
165 170 175

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
180 185 190

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
195 200 205

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
210 215 220

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
225 230 235 240

Cys

<210> 39
<211> 1425
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 39
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60

agatgtgagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcttgg tccagcctgg ggggtccctg 120

agactctcct gtgcagcctc cggattcacc tttagtagct attggatgag ctgggtccgc 180

caggctccag ggaaggggct ggagtgggtg gccagcataa aacaagatgg aagtgagaaa 240

tactatgtgg actctgtgaa gggccgattc accatctcca gagacaacgc caggaactca 300

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 360

gatcttgtat taatggtgta tgatatagac tactactact acggtatgga cgtctggggc 420

caagggacca cggtcaccgt ctcctcagcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 480

gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 540

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac 600

accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 660

ccctccagca acttcggcac ccagacctac acctgcaacg tagatcacaa gcccagcaac 720

accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca 780

ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccccgag 900

gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg 960

gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac 1020

tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacacctc ccatgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 40
<211> 475
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 40

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys
65 70 75 80

Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95

Ala Arg Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Val Leu Met Val Tyr Asp
115 120 125

Ile Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
130 135 140

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
145 150 155 160

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
165 170 175

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
180 185 190

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
195 200 205

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn
210 215 220

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
225 230 235 240

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
245 250 255

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 41
<211> 723
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 41
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60

agatgtgata ttgtgatgac tcagtctcca ctctccctgc ccgtcacccc tggagagccg 120

gcctccatct cctgcaggtc tagtcagagc ctcctgcata gtaatgggta caactatttg 180

gattggtacc tgcagaagcc agggcagtct ccacagctcc tgatctattt gggttctaat 240

cgggcctccg gggtccctga caggttcagt ggcagtggat caggcacaca tcttacactg 300

aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtt ggagtttatt actgcatgca aactctacaa 360

actccgctca ctttcggcgg agggaccaag gtagagatca aacggactgt ggctgcacca 420

tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg 480

tgcctgctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc 540

ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 600

agcctcagca gcaccctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 660

tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacaa agagcttcaa caggggagag 720

tgt 723

<210> 42
<211> 241
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 42

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser
20 25 30

Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu
    50 55 60

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn
65 70 75 80

Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
                85 90 95

His Leu Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
            100 105 110

Tyr Tyr Cys Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly
        115 120 125

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
    130 135 140

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
145 150 155 160

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
                165 170 175

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
            180 185 190

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
        195 200 205

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
    210 215 220

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
225 230 235 240

Cys

<210> 43
<211> 1425
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 43
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60

agatgtgagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcttgg tccagcctgg ggggtccctg 120

agactctcct gtgcagcctc cggattcacc tttagtaact attggatgag ctgggtccgc 180

caggctccag ggaaggggct ggagtgggtg gccagcataa aacaagatgg aagtgagaaa 240

tactatgtgg actctgtgaa gggccgattc gccatctcca gagacaacgc caagaactca 300

ctgtttctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 360

gatcttgtac taatggtgta tgatatagac tactactact acggtatgga cgtctggggc 420

caagggacca cggtcaccgt ctcctcagcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 480

gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 540

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac 600

accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 660

ccctccagca acttcggcac ccagacctac acctgcaacg tagatcacaa gcccagcaac 720

accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca 780

ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccccgag 900

gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg 960

gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac 1020

tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacacctc ccatgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 44
<211> 475
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 44

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
    50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys
65 70 75 80

Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn
                85 90 95

Ala Lys Asn Ser Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
            100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Val Leu Met Val Tyr Asp
        115 120 125

Ile Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
    130 135 140

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
145 150 155 160

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
                165 170 175

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
            180 185 190

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
        195 200 205

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn
    210 215 220

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
225 230 235 240

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
                245 250 255

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
    290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 45
<211> 705
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 45
atgacttgtt ctccactgct gctgactctg ctgattcatt gtactggttc ttgggcgcag 60

tctgtgttga cgcagccgcc ctcagtgtct gcggccccag gacagaaggt caccatctcc 120

tgctctggaa gcagctccaa cattgggaat aattatgtat cctggtacca gcagctccca 180

ggaacagccc ccaaactcct catttatgac aataataagc gaccctcagg gattcctgac 240

cgattctctg gctccaagtc tggcacgtca accaccctgg gcatcaccgg actccagact 300

ggggacgagg ccgattatta ctgcggaaca tgggatagcc gcctgagtgc tgtggttttc 360

ggcggaggga ccaagctgac cgtcctaggt cagcccaagg ccaaccccac tgtcactctg 420

ttcccgccct cctctgagga gctccaagcc aacaaggcca cactagtgtg tctgatcagt 480

gacttctacc cgggagctgt gacagtggcc tggaaggcag atggcagccc cgtcaaggcg 540

ggagtggaga ccaccaaacc ctccaaacag agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac 600

ctgagcctga cgcccgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 660

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttca 705

<210> 46
<211> 235
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 46

Met Thr Cys Ser Pro Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ile His Cys Thr Gly
1 5 10 15

Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala
20 25 30

Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile
35 40 45

Gly Asn Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Thr Thr Leu Gly Ile Thr
85 90 95

Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp
100 105 110

Ser Arg Leu Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
115 120 125

Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser
165 170 175

Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn
180 185 190

Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp
195 200 205

Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr
210 215 220

Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230 235

<210> 47
<211> 1425
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 47
atggaatttg gtctgtcttg ggtatttctg gttgctctgc tgcgtggcgt gcagtgccag 60

gtgcagctgg tggaatctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac cttcagtagc tttggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180

ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tcatttgatg gaagtattaa gtattctgta 240

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt caaagaacac gctgtttctg 300

caaatgaaca gcctgcgagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agatcggctc 360

aattactatg atagtagtgg ttattatcac tacaaatact acggtatggc cgtctggggc 420

caagggacca cggtcaccgt ctctagtgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 480

gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 540

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac 600

accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 660

ccctccagca acttcggcac ccagacctac acctgcaacg tagatcacaa gcccagcaac 720

accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca 780

ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 840

atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccccgag 900

gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg 960

gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac 1020

tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc 1080

gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1140

ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1200

taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1260

accacacctc ccatgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1320

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1380

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1425

<210> 48
<211> 475
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 48

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Phe Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Phe Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Ser Val
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr
115 120 125

Tyr His Tyr Lys Tyr Tyr Gly Met Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
130 135 140

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
145 150 155 160

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
165 170 175

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
180 185 190

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
195 200 205

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn
210 215 220

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
225 230 235 240

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
245 250 255

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
370 375 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
420 425 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 49
<211> 702
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 49
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60

agatgttatg agctgactca gccaccctca gtgtccgtgt ccccaggaca gacagccacc 120

atcacctgct ctggagataa attgggggaa agatatgcgt cttggtatca gcagaggcca 180

ggccagtccc ctgtactggt catctatcaa gatatcaagc ggccctcagg gatccctgag 240

cgattctctg gctccaactc tgggaacaca gccactctga ccatcagcgg gacccaggct 300

atggatgagg ctgactattt ctgtcaggcg tggtacagca gcaccaatgt gcttttcggc 360

ggagggacca agctgaccgt cctaggtcag cccaaggctg ccccctcggt cactctgttc 420

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac 480

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 540

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 660

gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca 702

<210> 50
<211> 234
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 50

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
20 25 30

Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Thr Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu
35 40 45

Gly Glu Arg Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
50 55 60

Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Ile Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ala Trp Tyr
100 105 110

Ser Ser Thr Asn Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 51
<211> 1398
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 51
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtagc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180

ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggtatgctg aaagtaataa atactacgca 240

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agcccaggag 360

ggtatagccc ctgacgcttt tgatatctgg ggccaaggaa caatggtcac cgtctcttca 420

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480

agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 660

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720

aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 840

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960

gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020

aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1080

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380

tccctgtctc cgggtaaa 1398

<210> 52
<211> 466
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 52

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Ala Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gln Glu Gly Ile Ala Pro Asp Ala Phe Asp
115 120 125

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
145 150 155 160

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
210 215 220

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
225 230 235 240

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
    370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
                405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
            420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
        435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
    450 455 460

Gly Lys
465

<210> 53
<211> 702
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 53
atggggtcaa ccgccatcct tggcctcctc ctggctgtcc tgcagggagg gcgcgccgaa 60

attgtgttga cgcagtctcc aggcaccctg tctttgtctc caggggaaag agccaccctc 120

tcctgcaggg ccagtcagag tgttagcagc agctacttag cctggcacca gcagaaacct 180

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccagca gggccactgg catcccagac 240

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag actggagcct 300

gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tatggtagct caccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 702

<210> 54
<211> 234
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 54

Met Gly Ser Thr Ala Ile Leu Gly Leu Leu Leu Ala Val Leu Gln Gly
1 5 10 15

Gly Arg Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu
20 25 30

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val
35 40 45

Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly
100 105 110

Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 55
<211> 1389

<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 55
atggggtcaa ccgccatcct tggcctcctc ctggctgtcc tgcagggagg gcgcgccgag 60

gtgcagctat tggagtctgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac ctttagcacc tatgtcatga gctgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtgggt ctcaagtatt agtggtagtg gtcttggctc atactacgca 240

gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt actgtgcgaa agaggcccat 360

cgggggccct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agctagcacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc 660

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720

gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagtctt cctcttcccc 780

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacgtg cgtggtggtg 840

gacgtgagcc acgaagaccc cgaggtccag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cataatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc 960

gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1020

aacaaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380

ccgggtaaa 1389

<210> 56
<211> 463
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 56

Met Gly Ser Thr Ala Ile Leu Gly Leu Leu Leu Ala Val Leu Gln Gly
1 5 10 15

Gly Arg Ala Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Thr Tyr Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Leu Gly Ser Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Glu Ala His Arg Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
225 230 235 240

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
260 265 270

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
275 280 285

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
290 295 300

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
305 310 315 320

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
325 330 335

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
340 345 350

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
355 360 365

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
370 375 380

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
385 390 395 400

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
405 410 415

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
420 425 430

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 57
<211> 721
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 57
atgaggctcc ttgctcagct tctggggctg ctaatgctct gggtccctgg atccagtggg 60

gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 120

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 180

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagaaatt taaccggttc 240

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 300

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaaattcct 360

ctcactttcg gccctgggac caaagtggat atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 540

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttga 720

g 721

<210> 58
<211> 239
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 58

Met Arg Leu Leu Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Ser Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro
20 25 30

Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
35 40 45

Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg
50 55 60

Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Lys Phe Asn Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe
85 90 95

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
100 105 110

Cys Met Gln Ala Thr Gln Ile Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys
115 120 125

Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
130 135 140

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
165 170 175

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
195 200 205

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
210 215 220

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 59
<211> 1416
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 59
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtttc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180

ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggtatgatg gaagtaataa atactatgca 240

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agggggttat 360

gattacgttt gggggagtta tcgccgtaac tccgactttg actactgggg ccagggaacc 420

ctggtcaccg tctctagtgc ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggcgccctgc 480

tccaggagca cctccgagag cacagcggcc ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc 540

gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc gctctgacca gcggcgtgca caccttccca 600

gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc 660

aacttcggca cccagaccta cacctgcaac gtagatcaca agcccagcaa caccaaggtg 720

gacaagacag ttgagcgcaa atgttgtgtc gagtgcccac cgtgcccagc accacctgtg 780

gcaggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccccga ggtccagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccacg ggaggagcag 960

ttcaacagca cgttccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgttg tgcaccagga ctggctgaac 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc cagcccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaaa ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacacct 1260

cccatgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1416

<210> 60
<211> 472
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 60

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Phe Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Tyr Val Trp Gly Ser Tyr Arg
115 120 125

Arg Asn Ser Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
130 135 140

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
145 150 155 160

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
165 170 175

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
180 185 190

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
195 200 205

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr
210 215 220

Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
225 230 235 240

Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
245 250 255

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    450   455   460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465   470

<210> 61
<211> 705
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 61
atggaagccc cagctcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccactgga 60

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 120

ctctcctgca gggccagtca gagtgttgac agcaacttag cctggtaccg gcagaaacct 180

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 240

aggttcagtg gcagtgggtc tgggactgag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 300

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatattaact ggcctccgat caccttcggc 360

caagggacac gactggagat taaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 62
<211> 235
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 62

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1   5   10   15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
            20   25   30

Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
        35   40   45

Val Asp Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
    50   55   60

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile
100 105 110

Asn Trp Pro Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 63
<211> 1395
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 63
atgaaacacc tgtggttctt ccttctcctg gtggcagctc ccagatgggt cctgtcccag 60

gtgcagctgc aggagtcggg cccaggactg gtgaagcctt cggagaccct gtccctcacc 120

tgcactgtct ctggtggctc catcagtatt tactactgga gctggatccg gcagccccca 180

gggaagggac tggagtggat tgggtatgtc tattacagtg ggagcaccaa ttacaacccc 240

tccctcaaga gtcgagtcac catatcagta gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300

ctgaactctg tgaccgctgc ggacacggcc gtgtattact gtgcgagagg gggatacgat 360

ttttggagtg gttattttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctagtgcc 420

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540

aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660

acctgcaacg tagatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa 720

tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 780

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg 840

gtggtggacg tgagccacga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960

gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag 1020

gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380

ctgtctccgg gtaaa 1395

<210> 64
<211> 465
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 64

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile
35 40 45

Ser Ile Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Val Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro
65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95

Phe Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
210 215 220

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
225 230 235 240

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
245 250 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
260 265 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
275 280 285

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
305 310 315 320

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
325 330 335

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
340 345 350

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
355 360 365

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
420 425 430

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450 455 460

Lys
465

<210> 65
<211> 723
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 65
atggtgctgc agacccaggt gtttattagc ctgctgctgt ggattagcgg cgcgtatggc 60

gacatcgtgc tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 120

atcaactgca agtccagcca gagtatttta tacagctcca gcaatgagaa cttcttaact 180

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 240

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 300

atcagcagcc tgcagcctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttttagtgtt 360

tttcggacgt tcggccaagg gaccagggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 420

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 480

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 540

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720

<210> 66
<211> 240
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 66

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala
20 25 30

Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser
35 40 45

Ile Leu Tyr Ser Ser Ser Asn Glu Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
65 70 75 80

Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe Ser Val Phe Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Arg Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
130 135 140

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
145 150 155 160

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
165 170 175

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
180 185 190

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
195 200 205

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
210 215 220

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235 240

<210> 67
<211> 1395
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 67
atggattgga cctggcgtat tctgtttctg gtggcggcgg cgaccggcgc gcatagccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120

tgcaaggctt ctggatacac cttcaccggc tactatatac actgggtgcg acaggcccct 180

ggacaagggc ttgagtggat gggatggatc aaccctaaca gtggtggcac aaactctgca 240

cagaagtttc ggggcagggt caccatgacc agggacacgt ccatcagcac agcctacatg 300

gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgcg agagggtgga 360

tacagctatg gttactttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcagct 420

agcaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540

aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660

acctgcaacg tagatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa 720

tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 780

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg 840

gtggtggacg tgagccacga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960

gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag 1020

gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380

ctgtctccgg gtaaa 1395

<210> 68
<211> 465
<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 68

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Gly Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Ser Ala
65 70 75 80

Gln Lys Phe Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
210 215 220

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
225 230 235 240

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
245 250 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
260 265 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
275 280 285

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
305 310 315 320

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
325 330 335

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
340 345 350

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
355 360 365

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
420 425 430

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450 455 460

Lys
465

<210> 69
<211> 708
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 69
atggacatga gggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggtt cccaggtgcc 60

aggtgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca cttgccgggc aagtcagggc attagaaatg atttaggctg gtatcagcag 180

aaaccaggga aagcccctaa gcgcctgatc tatgctgcat ccagtttgca aagtggggtc 240

ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagaattca ctctcacaat cagcagtgtg 300

cagcctgaag attttgtaac ttattactgt ctacagcata atagtaaccc tctcactttc 360

ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc 420

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 70
<211> 236
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 70

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
100 105 110

His Asn Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
    130   135   140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145   150   155   160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
                165   170   175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
            180   185   190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
        195   200   205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
    210   215   220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225   230   235

<210> 71
<211> 1419
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 71
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtagc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180

ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttatg tggtatgatg gaagtaataa agactatgta 240

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300

caaatgaacc gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agaaaaagat 360

cattacgaca ttttgactgg ttataactac tactacggtc tggacgtctg gggccaaggg 420

accacggtca ccgtctcctc agcctccacc aagggcccat cggtcttccc cctggcgccc 480

tgctccagga gcacctccga gagcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc 540

cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc 600

ccagctgtcc tacagtcctc aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc 660

agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc aacgtagatc acaagcccag caacaccaag 720

gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct 780

gtggcaggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 840

cggacccctg aggtcacgtg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc cgaggtccag 900

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc acgggaggag 960

cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg 1020

aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaaggcc tcccagcccc catcgagaaa 1080

accatctcca aaaccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1140

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctacccc 1200

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccaca 1260

cctcccatgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1320

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1380

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 1419

<210> 72
<211> 473
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 72

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Met Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Asp Tyr Val
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Lys Asp His Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr
115 120 125

Asn Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
130 135 140

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
145 150 155 160

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
165 170 175

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
180 185 190

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
195 200 205

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly
210 215 220

Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
225 230 235 240

Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
245 250 255

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
260 265 270

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
275 280 285

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
290 295 300

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
305 310 315 320

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
325 330 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
340 345 350

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
355 360 365

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
370 375 380

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
385 390 395 400

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
405 410 415

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
420 425 430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
435 440 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
450 455 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 73
<211> 705
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 73
atggaaaccc cggcgcagct gctgtttctg ctgctgctgt ggctgccgga taccaccggc 60

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120

ctctcctgca gggccagtca gtatattagc aacacctatt tagcctggtt ccagcagaaa 180

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcagcca ccagggccac tggcatccca 240

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactt tcaccatcag cagactggag 300

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgtg gacgttcggc 360

caagggacca cggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 74
<211> 235
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 74

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Tyr
35 40 45

Ile Ser Asn Thr Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ala Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile
85 90 95

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
100 105 110

Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Thr Val Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 75
<211> 1389
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 75
atggattgga cctggcgtat tctgtttctg gtggcggcgg cgaccggcgc gcatagccag 60

gtgcagttgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120

tgcaaggctt ctggatacac cttcaccggc tactatatgc actgggtgcg acaggcccct 180

ggacaagggc ttgagtggat gggatggatc aaccctaaca gtggtggcac aaactatgca 240

cagaggtttc ggggcagggt caccatgacc agggacacgt ccatcagcac agcctacatg 300

gaactgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agccccgtat 360

gactggacct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agctagcacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc 660

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720

gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagtctt cctcttcccc 780

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacgtg cgtggtggtg 840

gacgtgagcc acgaagaccc cgaggtccag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cataatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc 960

gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1020

aacaaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380

ccgggtaaa 1389

<210> 76
<211> 463
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 76

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
    50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala
65 70 75 80

Gln Arg Phe Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
                85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
            100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Pro Tyr Asp Trp Thr Phe Asp Tyr Trp Gly
        115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
    130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
                165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
            180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
        195 200 205

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
    210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
225 230 235 240

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
                245 250 255

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
            260 265 270

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
        275 280 285

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
    290 295 300

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
305 310 315 320

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
325 330 335

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
340 345 350

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
355 360 365

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
370 375 380

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
385 390 395 400

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
405 410 415

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
420 425 430

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 77
<211> 708
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 77
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcttccgtgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca cttgtcgggc gagtcagggt attagcaact ggttagcctg gtatcagcag 180

aaaccaggga cagcccctaa actcctgatc tatgctgcat ccagtttgca aagtggggtc 240

ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300

cagcctgaag attttgcaac ttactattgt caacaggcta acagtttccc attcactttc 360

ggccctggga ccaaagtgga tatcaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 78
<211> 236
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 78

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr
50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 79
<211> 1407
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 79
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtcagg tgcagttggt gcagtctggg actgaggtga agaagcctgg ggcctcaatg 120

aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc ttcaccagct attatatgca ctgggtgcga 180

caggcccctg gacaagggct tgagtggatg ggaataatca accctagtgg tgatagcaca 240

agctacgcac agaagttcca gggcagagtc accatgacca gggacacgtc cacgaacaca 300

gtctacatgg agctgagcag cctgagatct gaggacacgg ccatgtatta ctgtgcgaga 360

gatgtagagg ttcggggaat ttctcacttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 420

gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc 480

acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 540

acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 600

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc 660

acccagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 720

gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg 780

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 840

gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 960

acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 1020

tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1080

accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1140

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg 1260

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1320

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1380

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1407

<210> 80
<211> 469
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 80

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu
20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Met Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
35 40 45

Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Asp Ser Thr
65 70 75 80

Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr
85 90 95

Ser Thr Asn Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Val Glu Val Arg Gly Ile Ser
115 120 125

His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
145 150 155 160

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr
225 230 235 240

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
245 250 255

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
305 310 315 320

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala
340 345 350

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro Gly Lys
465

<210> 81
<211> 714
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 81
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccactccgac 60

atccagctga cccagtctcc atcatctctg agcgcatctg ttggagatag ggtcactatg 120

agctgtaagt ccagtcaaag tgttttatac agtgcaaatc acaagaacta cttggcctgg 180

taccagcaga aaccagggaa agcacctaaa ctgctgatct actgggcatc cactagggaa 240

tctggtgtcc cttcgcgatt ctctggcagc ggatctggga cagattttac tttcaccatc 300

agctctcttc aaccagaaga cattgcaaca tattattgtc accaatacct ctcctcgtgg 360

acgttcggtg gagggaccaa ggtgcagatc aaacgaactg tggctgcacc atctgtcttc 420

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 480

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 540

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 600

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 660

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 714

<210> 82
<211> 238
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 82

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val
35 40 45

Leu Tyr Ser Ala Asn His Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
50 55 60

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
85 90 95

Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr
100 105 110

Cys His Gln Tyr Leu Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
115 120 125

Gln Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 83
<211> 1395
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 83
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccactcccag 60

gtccagctgg tccaatcagg ggctgaagtc aagaaacctg ggtcatcagt gaaggtctcc 120

tgcaaggctt ctggctacac ctttactagc tactggctgc actgggtcag gcaggcacct 180

ggacagggtc tggaatggat tggatacatt aatcctagga atgattatac tgagtacaat 240

cagaacttca aggacaaggc cacaataact gcagacgaat ccaccaatac agcctacatg 300

gagctgagca gcctgaggtc tgaggacacg gcattttatt tttgtgcaag aagggatatt 360

actacgttct actggggcca aggcaccacg gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc 420

ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 480

ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 540

ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 600

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 660

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaatc ttgtgacaaa 720

actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 780

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 840

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 960

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1020

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1080

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tctatagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380

ctgtctccgg gtaaa 1395

<210> 84
<211> 465
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 84

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Ser Tyr Trp Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Asn Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Asn Phe Lys Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Asp Ile Thr Thr Phe Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
145 150 155 160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
165 170 175

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
180 185 190

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
195 200 205

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
210 215 220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
225 230 235 240

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
245 250 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
260 265 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
275 280 285

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
305 310 315 320

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
325 330 335

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
340 345 350

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
355 360 365

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
420 425 430

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450 455 460

Lys
465

<210> 85
<211> 705
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 85
atggaaaccc cagctcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 180

cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 240

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 300

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cggtctggtg gctcatcatt cactttcggc 360

cctgggacca aagtggatat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 86
<211> 235
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 86

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Arg Ser
100 105 110

Gly Gly Ser Ser Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 87
<211> 1398
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 87

atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt ctgtgccgag 60

gtgcagctgg tacagtctgg agcagaggtg aaaaagcccg gggagtctct gaagatctcc 120

tgtaagggtt ctggatacaa ctttaccagc tactggatcg gctgggtgcg ccagatgccc 180

gggaaaggcc tggagttgat ggggatcatc tatcctggtg actctgatac cagatacagc 240

ccgtccttcc aaggccaggt caccatctca gccgacaagt ccatcagcac cgcctacctg 300

cagtggagca gcctgaaggc ctcggacacc gccatgtatt actgtggttc ggggagctac 360

ttttacttcg atctctgggg ccgtggcacc ctggtcaccg tctctagtgc ctccaccaag 420

ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 540

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 600

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 660

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 720

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 780

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 840

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 900

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 960

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1020

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1080

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1140

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1260

ggctccttct tcctctatag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380

tccctgtctc cgggtaaa 1398

<210> 88
<211> 466
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 88

Met Gly Ser Thr Ala Ile Leu Ala Leu Leu Leu Ala Val Leu Gln Gly
1 5 10 15

Val Cys Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe
35 40 45

Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Leu Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser
65 70 75 80

Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
100 105 110

Tyr Tyr Cys Gly Ser Gly Ser Tyr Phe Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
130 135 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
165 170 175

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
180 185 190

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
195 200 205

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
210 215 220

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
225 230 235 240

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

Gly Lys
465

<210> 89
<211> 723
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 89
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgata ttgtgatgac tcagtctcca ctctccctgc ccgtcacccc tggagagccg 120

gcctccatct cctgcaggtc tagtcagagc ctcctgcata gtcatggata caactatttg 180

gattggtacc tgcagaagcc agggcagtct ccacagctcc tgatctattt gggttctaat 240

cgggcctccg gggtccctga caggttcagt ggcagtggat caggcacaga ttttacactg 300

aaaatcagca gagtggaggc tgaggatgtt ggggtttatt actgcatgca aggtacacac 360

tggcctccga cttttggcca ggggaccaag ctggagatca aacgtacggt ggctgcacca 420

tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg 480

tgcctgctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc 540

ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 600

agcctcagca gcaccctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 660

tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacaa agagcttcaa caggggagag 720

tgt 723

<210> 90
<211> 241
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 90

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser
20 25 30

Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu
50 55 60

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn
65 70 75 80

Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
85 90 95

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
130 135 140

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
145 150 155 160

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
165 170 175

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
180 185 190

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
195 200 205

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
210 215 220

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
225 230 235 240

Cys

<210> 91
<211> 1410
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 91
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgagg tccagctggt gcagtctggg ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg 120

agactctcct gtgcagcgtc tggattcacc ttcagtagct atggcatgca ctgggtccgc 180

caggctccag gcaaggggct ggagtgggtt tcatacatta gtagtagtgg tagtaccata 240

tactacgcag actctgtgaa gggccgattc accatctcca gggacaacgc caagaactca 300

ctatatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga 360

gatctgttag attacgatct gttgactggt tatggctact ggggccaggg aaccctggtc 420

accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 480

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 540

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 600

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 660

ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 720

acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 840

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 960

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1410

<210> 92
<211> 470
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 92

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile
65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Leu Asp Tyr Asp Leu Leu
115 120 125

Thr Gly Tyr Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
145 150 155 160

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
165 170 175

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
180 185 190

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
195 200 205

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
210 215 220

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
225 230 235 240

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
305 310 315 320

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 93
<211> 705
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 93
atggaaaccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120

ctctcctgca gggccagtca gggtattagt agaagctact tagcctggta ccagcagaaa 180

cctggccagg ctcccagcct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 240

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 300

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcaa caatttggta gttcaccgtg gacgttcggc 360

caagggacca aggtggaaat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gctagcgttg tgtgcctgct gaataacttc 480

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 94
<211> 235
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 94

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly
35 40 45

Ile Ser Arg Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
    50 55 60

Pro Ser Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
                85 90 95

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe
            100 105 110

Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
        115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
    130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
                165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
            180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
        195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
    210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 95
<211> 1413
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 95
atgaagcatc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt cctgtcccag 60

gtgcagctgc aggagtcggg cccaggactg gtgaagcctt cacagaccct gtccctcacc 120

tgcactgtct ctggtggctc catcagcagt ggtgattact tctggagctg gatccgccag 180

ctcccaggga agggcctgga gtggattggg cacatccata acagtgggac cacctactac 240

aatccgtccc tcaagagtcg agttaccata tcagtagaca cgtctaagaa gcagttctcc 300

ctgaggctga gttctgtgac tgccgcggac acggccgtat attactgtgc gagagatcga 360

gggggtgact actactatgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 420

tcagcctcca ccaagggccc atccgtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 480

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 540

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 600

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 660

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 720

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 780

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 840

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 900

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 960

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 1020

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1080

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1140

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1200

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1260

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1320

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1380

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1413

<210> 96
<211> 471
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 96

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Gly Asp Tyr Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln Leu Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Ile His Asn Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys
85 90 95

Lys Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met
115 120 125

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 97
<211> 708
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 97
atggacatga gggtccctgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct ctcaggtgcc 60

agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca cttgccaggc gagtcaggac atcagcaact atttaaattg gtatcagcag 180

aaaccaggga aagcccctaa actcctgatc tacgatgcat ccaatttgga aacaggggtc 240

ccatcaaggt tcagtggaag tggatctggg acagatttta ctttcaccat cagcagcctg 300

cagcctgaag atattgcaac atatttctgt caacactttg atcatctccc gctcgctttc 360

ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc 420

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 98
<211> 236
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 98

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Ser Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln His
100 105 110

Phe Asp His Leu Pro Leu Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 99
<211> 1392
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 99
atgaaacacc tgtggttctt cctcctcctg gtggcagctc ccagatgggt cctgtcccag 60

gtacagctgc aggagtcggg cccaggactg gtgaagcctt cggagaccct gtccctcacc 120

tgcactgtct ctggtggctc cgtcagcagt ggtgattact actggacctg gatccggcag 180

tccccaggga agggactgga gtggattgga cacatctatt acagtgggaa caccaattat 240

aacccctccc tcaagagtcg actcaccata tcaattgaca cgtccaagac tcagttctcc 300

ctgaagctga gttctgtgac cgctgcggac acggccattt attactgtgt gcgagatcga 360

gtgactggtg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ttcagctagc 420

accaagggcc catcggtctt ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca 480

gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 540

tcaggcgctc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccagctg tcctacagtc ctcaggactc 600

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcaact tcggcaccca gacctacacc 660

tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agacagttga gcgcaaatgt 720

tgtgtcgagt gcccaccgtg cccagcacca cctgtggcag gaccgtcagt cttcctcttc 780

cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 840

gtggacgtga gccacgaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 900

gtgcataatg ccaagacaaa gccacgggag gagcagttca acagcacgtt ccgtgtggtc 960

agcgtcctca ccgttgtgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1020

tccaacaaag gcctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa agggcagccc 1080

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1140

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1200

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acacctccca tgctggactc cgacggctcc 1260

ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1320

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1380

tctccgggta aa 1392

<210> 100

<211> 464
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 100

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val
35 40 45

Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys
85 90 95

Thr Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Ile Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Arg Val Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
130 135 140

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
145 150 155 160

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
165 170 175

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
180 185 190

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
195 200 205

Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
210 215 220

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
225 230 235 240

Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
245 250 255

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
260 265 270

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
275 280 285

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
290 295 300

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
305 310 315 320

Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
325 330 335

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
340 345 350

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
355 360 365

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
370 375 380

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
405 410 415

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
420 425 430

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
435 440 445

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 101
<211> 708
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 101

atggaaaccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccgctagc 60

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aacagctact tagcctggta ccagcagaaa 180

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggcccc tggcatccca 240

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 300

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatgatc actcagcagg gtggacgttc 360

ggccaaggga ccaaggtgga gatcaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 102
<211> 236
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 102

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Ala Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Ser Asn Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
100 105 110

Asp His Ser Ala Gly Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
    130   135   140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145   150   155   160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
                165   170   175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
            180   185   190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
        195   200   205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
    210   215   220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225   230   235

<210> 103
<211> 1680
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 103
atggggtcaa ccgccatcct tggcctcctc ctggctgttc tccaaggagt cgctagcgag 60

gttcagctgg tggagtctgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac cttcagtaga aatgctatgt tctgggttcg ccaggctcca 180

ggaaaaggtc tggagtgggt atcaggtatt ggtactggtg gtgccacaag ctatgcagac 240

tccgtgaagg gccgattcac catctccaga gacaatgcca agaactcctt gtatcttcaa 300

atgaacagcc tgagagccga ggacacggct gtgtattact gtgcaagagg gaggtactac 360

ttcccgtggt ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct cagcctccac caagggccca 420

tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg agcacctccg agagcacagc ggccctgggc 480

tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg 540

accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc 600

agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc ggcacccaga cctacacctg caacgtagat 660

cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag acagttggtg agaggccagc tcagggaggg 720

agggtgtctg ctggaagcca ggctcagccc tcctgcctgg acgcaccccg gctgtgcagc 780

cccagcccag ggcagcaagg caggccccat ctgtctcctc acccggaggc ctctgcccgc 840

cccactcatg ctcagggaga gggtcttctg gctttttcca ccaggctcca ggcaggcaca 900

ggctgggtgc ccctacccca ggcccttcac acacaggggc aggtgcttgg ctcagacctg 960

ccaaaagcca tatccgggag gaccctgccc ctgaccgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc 1020

ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 1080

aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc 1140

cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1200

aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc 1260

gtcgtgcacc aggactggct gaacggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc 1320

ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag 1380

gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1440

ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1500

gagaacaact acaagaccac acctcccatg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1560

agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1620

atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1680

<210> 104
<211> 460
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 104

Met Gly Ser Thr Ala Ile Leu Gly Leu Leu Leu Ala Val Leu Gln Gly
1 5 10 15

Val Ala Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Arg Asn Ala Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Asp
65 70 75 80

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
85 90 95

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Tyr Tyr Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
130 135 140

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
145 150 155 160

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
165 170 175

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
180 185 190

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
195 200 205

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
210 215 220

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys
225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
245 250 255

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
260 265 270

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
275 280 285

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
290 295 300

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr
305 310 315 320

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
325 330 335

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
340 345 350

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
355 360 365

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
370 375 380

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
385 390 395 400

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
405 410 415

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
420 425 430

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
435 440 445

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 105
<211> 702
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 105
atggaaaccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 180

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatccc gcagggccac tggcatccca 240

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 300

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cggtatggta gctcacacac ttttggccag 360

gggaccaagc tggagatcag ccgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 702

<210> 106
<211> 234
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 106

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr
100 105 110

Gly Ser Ser His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Ser Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 107
<211> 1401
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 107
atggggtcaa ccgccatcct cgccctcctc ctggctgttc tccaaggagt ctgtgccgag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg agcagaggtg aaaaagcccg gggagtctct gaagatctcc 120

tgtaaggttt ctggatactt ctttaccacc tactggatcg gctgggtgcg ccagatgccc 180

gggaaaggcc tggagtatat ggggatcatc tatcctggtg actctgatac cagatacagc 240

ccgtccttcc aaggccaggt caccatctca gccgacaagt ccatcagcac cgcctacctg 300

cagtggagca gcctgaaggc ctcggacacc gccatgtatt actgtgcgag agggggtaac 360

tggaactgct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 600

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 720

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ctccgggtaa a 1401

<210> 108
<211> 467
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 108

Met Gly Ser Thr Ala Ile Leu Ala Leu Leu Leu Ala Val Leu Gln Gly
1 5 10 15

Val Cys Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Phe Phe
35 40 45

Thr Thr Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
    50 55 60

Glu Tyr Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser
65 70 75 80

Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
                85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
            100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Asn Trp Asn Cys Phe Asp Tyr Trp Gly
        115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
    130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
                165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
            180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
        195 200 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
    210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
                245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 109
<211> 723
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 109
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60

agatgtgatg ttgtgatgac tcagtctcca ctctccctgc ccgtcacccc tggagagccg 120

gcctccatct cctgcaggtc tagtcagagc ctcctgcata gtaatggata caactatttg 180

gattggtacc tgcagaagcc agggcagtct ccacagctcc tgatctattt gggttctaat 240

cgggcctccg gggtccctga caggttcagt ggcagtggat caggcacaga ttttacactg 300

aaaatcagca gggtggaggc tgaggatgtt ggggtttatt actgcatgca aggtacacac 360

tggcctctga cgttcggcca agggaccaag gtggagatca aacgaactgt ggctgcacca 420

tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg 480

tgcctgctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc 540

ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 600

agcctcagca gcaccctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 660

tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacaa agagcttcaa caggggagag 720

tgt 723

<210> 110
<211> 241
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 110

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser
20 25 30

Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser
35 40 45

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu
50 55 60

Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn
65 70 75 80

Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
85 90 95

Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
130 135 140

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
145 150 155 160

Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
165 170 175

Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
180 185 190

Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu
195 200 205

Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr
210 215 220

His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
225 230 235 240

Cys

<210> 111
<211> 1413
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 111
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60

agatgtcagg tgcagctgca ggagtcgggc ccaggactgg tgaagccttc ggggaccctg 120

tccctcacct gcgctgtctc tggtggctcc atcagcagta gtaactggtg gagttgggtc 180

cgccagcccc cagggaaggg gctggagtgg attggggaaa tctatcatag tgggagcacc 240

aactacaacc cgtccctcaa gagtcgagtc accatatcag tagacaagtc caagaaccag 300

ttctccctga agctgagctc tgtgaccgcc gcggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga 360

tggaccgggc gtactgatgc ttttgatatc tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 420

agtgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 480

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 540

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 600

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 660

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 720

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 780

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 840

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 900

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 960

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 1020

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1080

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggat 1140

gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1200

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1260

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1320

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1380

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1413

<210> 112
<211> 471
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 112

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
20 25 30

Leu Val Lys Pro Ser Gly Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly
35 40 45

Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro
50 55 60

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr
65 70 75 80

Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys
85 90 95

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Thr Gly Arg Thr Asp Ala Phe
115 120 125

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        435   440   445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    450   455   460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465   470

<210> 113
<211> 702
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 113
atggaagcgc cggcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccactgga 60

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctcctgggga aagagccacc 120

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggttcca gcagaaacct 180

ggccaggctc ccaggcccct catctatgat gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 240

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 300

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatgataact ggccgctcac tttcggcgga 360

gggaccaagg tggagatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 702

<210> 114
<211> 234
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 114

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1   5   10   15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
            20   25   30

Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
        35   40   45

Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
    50   55   60

Arg Pro Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp
100 105 110

Asn Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 115
<211> 1383
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 115
atggagtgga cctggagggt ccttttcttg gtggcagcag caacaggtgc ccactcccag 60

gttcagctgg tgcagtctgg agctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120

tgcaaggctt ctggttacac ctttaccaga tatggtatca gctgggtgcg acaggcccct 180

ggacaagggc ttgagtggat gggatggatc agcacttaca gtggtaacac aaactatgca 240

cagaagctcc agggcagagt caccatgacc acagacacat ccacgagcac agcctacatg 300

gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag acggcagctt 360

tactttgact actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcagctag caccaagggc 420

ccatcggtct tccccctggc gccctgctcc aggagcacct ccgagagcac agcggccctg 480

ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgct 540

ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 600

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac ttcggcaccc agacctacac ctgcaacgta 660

gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagacagttg agcgcaaatg ttgtgtcgag 720

tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 780

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg 840

agccacgaag accccgaggt ccagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 900

gccaagacaa agccacggga ggagcagttc aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc 960

accgttgtgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 1020

ggcctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca 1080

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1140

tgcctggtca aaggcttcta ccccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1200

ccggagaaca actacaagac cacacctccc atgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1260

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1320

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1380

aaa 1383

<210> 116
<211> 461
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 116

Met Glu Trp Thr Trp Arg Val Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Arg Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala
65 70 75 80

Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
145 150 155 160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
165 170 175

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
180 185 190

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
195 200 205

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
210 215 220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
225 230 235 240

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250 255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
260 265 270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
275 280 285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
290 295 300

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
305 310 315 320

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
325 330 335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
355 360 365

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
370 375 380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
385 390 395 400

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
405 410 415

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
420 425 430

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
435 440 445

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 117
<211> 717
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 117
atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct ggatacctgg atccagtgca 60

gatattgtga tgacccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 120

atctcctgca agtctggtca gagcctcctg catagtgatg gaaagaccta tttgtattgg 180

tacctgcaga agccaggcca gcctccacag ttcctgatct atgaagtttc caaccggttc 240

tctagagtgc cagataggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac actgagaatc 300

agccgggtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaaagtat acagcttccg 360

tggacgttcg gccaagggac ccaggtggaa atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 540

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 717

<210> 118

<211> 239
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 118

Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Ile Pro
1 5 10 15

Gly Ser Ser Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
20 25 30

Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Gly Gln Ser
35 40 45

Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys
50 55 60

Pro Gly Gln Pro Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe
65 70 75 80

Ser Arg Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
85 90 95

Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr
100 105 110

Cys Met Gln Ser Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Gln
115 120 125

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
130 135 140

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
165 170 175

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
195 200 205

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
210 215 220

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 119
<211> 1377
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 119
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac cttcagtggc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180

ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tcatatgatg gaaatgataa atactatgca 240

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac gctgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agagctacgg 360

gtcctctggg gccagggaac cctggtcacc gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg 420

gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc 480

ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc 540

agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 600

gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc acccagacct acacctgcaa cgtagatcac 660

aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca 720

ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 780

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccac 840

gaagaccccg aggtccagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 900

acaaagccac gggaggagca gttcaacagc acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt 960

gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc 1020

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa accaaagggc agccccgaga accacaggtg 1080

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1140

gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1200

aacaactaca agaccacacc tcccatgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1260

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1320

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1377

<210> 120
<211> 459
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 120

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Gly Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Leu Arg Val Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
130 135 140

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
145 150 155 160

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
165 170 175

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
180 185 190

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn
195 200 205

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
210 215 220

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
225 230 235 240

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
290 295 300

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
305 310 315 320

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
325 330 335

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
340 345 350

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
355 360 365

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
370 375 380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
405 410 415

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 121
<211> 705
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 121
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60

agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggtgaccgt 120

gtcaccatca cttgccgcgc aagtcaggat attagcagct atttaaattg gtatcagcag 180

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc tattctactt cccgtttgaa tagtggggtc 240

ccatcacgct tcagtggcag tggctctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 300

caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacaggata ttaaacaccc tacgttcggt 360

caaggcacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 122
<211> 235
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 122

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Asp Ile Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 123
<211> 1395
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 123
atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggt gaaggtctcc 120

tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180

ggtcaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240

gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300

gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360

tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540

aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660

acctgcaacg tagatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa 720

tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 780

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg 840

gtggtggacg tgagccacga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960

gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag 1020

gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380

ctgtctccgg gtaaa 1395

<210> 124
<211> 465
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 124

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
65 70 75 80

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
210 215 220

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
225 230 235 240

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
245 250 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
260 265 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
275 280 285

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
305 310 315 320

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
325 330 335

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
340 345 350

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
355 360 365

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
420 425 430

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    450   455   460

Lys
465

<210> 125
<211> 699
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 125
atggggtcaa ccgccatcct tggcctcctc ctggctgtcc tgcagggagg gcgcgcctcc 60

tatgtgctga ctcagccacc ctcggtgtca gtggccccag gacagacggc caggattacc 120

tgtgggggaa acaaccttgg aagtaaaagt gtgcactggt accagcagaa gccaggccag 180

gcccctgtgc tggtcgtcta tgatgatagc gaccggccct catggatccc tgagcgattc 240

tctggctcca actctgggaa cacggccacc ctgaccatca gcaggggcga agccggggat 300

gaggccgact attactgtca ggtgtgggat agtagtagtg atcatgtggt attcggcgga 360

gggaccaagc tgaccgtcct aggccaaccg aaagcggcgc cctcggtcac tctgttcccg 420

ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat aagtgacttc 480

tacccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggcgggagtg 540

gagaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 600

ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg 660

agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttca 699

<210> 126
<211> 233
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 126

Met Gly Ser Thr Ala Ile Leu Gly Leu Leu Leu Ala Val Leu Gln Gly
1   5   10   15

Gly Arg Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala
            20   25   30

Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Leu Gly Ser
        35   40   45

Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
    50   55   60

Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Trp Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Gly
85 90 95

Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser
100 105 110

Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
115 120 125

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
130 135 140

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
165 170 175

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
180 185 190

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
195 200 205

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
210 215 220

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 127
<211> 1401
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 127
atggggtcaa ccgccatcct tggcctcctc ctggctgtcc tgcagggagg gcgcgcccag 60

atgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcgt ctggattcac cttcagaacc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180

ggcaagggac tggagtgggt ggcagttata tggtatgatg gaagtaataa acactatgca 240

gactccgtga agggccgatt caccatcacc agagacaatt ccaagaacac tctgaatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agcccctcag 360

tgggagctag ttcatgaagc ttttgatatc tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 420

tcagctagca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 480

gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 540

tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 600

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 660

acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 720

cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ctccgggtaa a 1401

<210> 128
<211> 467
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 128

Met Gly Ser Thr Ala Ile Leu Gly Leu Leu Leu Ala Val Leu Gln Gly
1 5 10 15

Gly Arg Ala Gln Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Arg Thr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Asn Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Pro Gln Trp Glu Leu Val His Glu Ala Phe
115 120 125

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
145 150 155 160

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
210 215 220

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
225 230 235 240

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 129
<211> 702
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 129
atgggtgtgc ctactcatct cctgggtttg ttgctgctct ggattacaca tgccatatgt 60

gatatccgga tgacacagtc tccagcttcc ctgtctgcat ctctgggaga aactgtcaac 120

atcgaatgtc tagcaagtga ggacatttac agtgatttag catggtatca gcagaagcca 180

gggaaatctc ctcagctcct gatctataat gcaaatagct tgcaaaatgg ggtcccttca 240

cggtttagtg gcagtggatc tggcacacag tattctctaa aaataaacag cctgcaatct 300

gaagatgtcg cgacttattt ctgtcaacaa tataacaatt atcctccgac gttcggtgga 360

ggcaccaagc tggaattgaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatctat cttcccacca 420

tccacggaac agttagcaac tggaggtgcc tcagtcgtgt gcctcatgaa caacttctat 480

cccagagaca tcagtgtcaa gtggaagatt gatggcactg aacgacgaga tggtgtcctg 540

gacagtgtta ctgatcagga cagcaaagac agcacgtaca gcatgagcag caccctctcg 600

ttgaccaagg ctgactatga aagtcataac ctctatacct gtgaggttgt tcataagaca 660

tcatcctcac ccgtcgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

<210> 130
<211> 234
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 130

Met Gly Val Pro Thr His Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Ile Thr
1 5 10 15

His Ala Ile Cys Asp Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Leu Gly Glu Thr Val Asn Ile Glu Cys Leu Ala Ser Glu Asp
35 40 45

Ile Tyr Ser Asp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro
50 55 60

Gln Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Asn Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn
85 90 95

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn
100 105 110

Asn Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
115 120 125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Thr Glu Gln
130 135 140

Leu Ala Thr Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Leu Met Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Asp Ile Ser Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Thr Glu Arg Arg
165 170 175

Asp Gly Val Leu Asp Ser Val Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Ser Leu Thr Lys Ala Asp Tyr Glu Ser
195 200 205

His Asn Leu Tyr Thr Cys Glu Val Val His Lys Thr Ser Ser Ser Pro
210 215 220

Val Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230

<210> 131
<211> 1395
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 131
atggacatca ggctcagctt ggctttcctt gtccttttca taaaaggtgt ccagtgtgag 60

gtacagctgg tggagtctgg cggaggattg gtacagcctg caaactccct gaaactctcc 120

tgtgcagcct caggattcac tttcagtgac tatgccatgg cctgggtccg ccagtctcca 180

aagaagggtc tggagtgggt cgcaaccatt atttatgatg gtagtagcac ttactatcga 240

gactccgtga agggccgatt cactatctcc agagataatg caaaaagcac cctatacctg 300

caaatggaca gtctgaggtc tgaggacacg gccacttatt actgtgcaac aggtctgggt 360

atagctacgg actactttga ttactggggc caaggagtcc tggtcacagt ctcctcagct 420

gaaacaacag ccccatctgt ctatccactg gctcctggaa ctgctctcaa aagtaactcc 480

atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccagtcac cgtgacctgg 540

aactctggag ccctgtccag cggtgtgcac accttcccag ctgtcctgca gtctgggctc 600

tacactctca ccagctcagt gactgtaccc tccagcacct ggcccagcca gaccgtcacc 660

tgcaacgtag cccacccggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gcccagaaac 720

tgtggaggtg attgcaagcc ttgtatatgt acaggctcag aagtatcatc tgtcttcatc 780

ttccccccaa agcccaaaga tgtgctcacc atcactctga ctcctaaggt cacgtgtgtt 840

gtggtagaca ttagccagga cgatcccgag gtccatttca gctggtttgt agatgacgtg 900

gaagtccaca cagctcagac tcgaccacca gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 960

gtcagtgaac tccccatcct gcaccaggac tggctcaatg gcaggacgtt cagatgcaag 1020

gtcaccagtg cagctttccc atcccccatc gagaaaacca tctccaaacc cgaaggcaga 1080

acacaagttc cgcatgtata caccatgtca cctaccaagg aagagatgac ccagaatgaa 1140

gtcagtatca cctgcatggt aaaaggcttc tatcccccag acatttatgt ggagtggcag 1200

atgaacgggc agccacagga aaactacaag aacactccac ctacgatgga cacagatggg 1260

agttacttcc tctacagcaa gctcaatgtg aagaaggaaa aatggcagca gggaaacacg 1320

ttcacgtgtt ctgtgctgca tgaaggcctg cacaaccacc atactgagaa gagtctctcc 1380

cactctccgg gtaaa 1395

<210> 132
<211> 465
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 132

Met Asp Ile Arg Leu Ser Leu Ala Phe Leu Val Leu Phe Ile Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Ala Asn Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Asp Tyr Ala Met Ala Trp Val Arg Gln Ser Pro Lys Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Thr Ile Ile Tyr Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Arg
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Leu Gly Ile Ala Thr Asp Tyr Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Val Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Glu Thr Thr Ala
130 135 140

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Thr Ala Leu Lys Ser Asn Ser
145 150 155 160

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ala Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Gly Leu Tyr Thr Leu Thr Ser Ser Val Thr
195 200 205

Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
210 215 220

His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asn
225 230 235 240

Cys Gly Gly Asp Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Gly Ser Glu Val Ser
245 250 255

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
260 265 270

Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Gln Asp Asp
275 280 285

Pro Glu Val His Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
290 295 300

Ala Gln Thr Arg Pro Pro Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
305 310 315 320

Val Ser Glu Leu Pro Ile Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Arg Thr
325 330 335

Phe Arg Cys Lys Val Thr Ser Ala Ala Phe Pro Ser Pro Ile Glu Lys
340 345 350

Thr Ile Ser Lys Pro Glu Gly Arg Thr Gln Val Pro His Val Tyr Thr
355 360 365

Met Ser Pro Thr Lys Glu Glu Met Thr Gln Asn Glu Val Ser Ile Thr
370 375 380

Cys Met Val Lys Gly Phe Tyr Pro Pro Asp Ile Tyr Val Glu Trp Gln
385 390 395 400

Met Asn Gly Gln Pro Gln Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Pro Pro Thr Met
405 410 415

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Asn Val Lys Lys
420 425 430

Glu Lys Trp Gln Gln Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
435 440 445

Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
450 455 460

Lys
465

<210> 133
<211> 711
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 133

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60

agatgtgagt ctgccctgac tcagcctgcc tccgtgtctg ggtctcctgg acagtcgatc 120

accatctcct gcactggaac cagcagtgac gttggtggtt ataactctgt ctcctggtac 180

caacagcacc caggcaaagc ccccaaactc atgatttatg aggtcagtaa tcggccctca 240

ggggtttcta atcgcttctc tggctccaag tctggcaaca cggcctccct gaccatctct 300

gggctccagg ctgaggacga ggctgattat tactgcaatt catatacaag caccagcatg 360

gtattcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 420

actctgttcc cgccctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc 480

ataagtgact tctacccggg agccgtgaca gtggcctgga aggcagatag cagccccgtc 540

aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc 600

agctatctga gcctgacgcc tgagcagtgg aagtcccaca gaagctacag ctgccaggtc 660

acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca gtggccccta cagaatgttc a 711

<210> 134
<211> 237
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 134

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val
20 25 30

Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser
35 40 45

Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro
50 55 60

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
65 70 75 80

Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
100 105 110

Asn Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125

Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
    130   135   140

Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
145   150   155   160

Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
                165   170   175

Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln
            180   185   190

Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu
        195   200   205

Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly
    210   215   220

Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225   230   235

<210> 135
<211> 1380
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 135
atggactgga cctggaggat ccttttcttg gtggcagcag ccacaggtgt ccactccgag 60

gttcagctgg tgcagtctgg agctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120

tgcaaggctt ctggttacac cttaaccagc tatggtatca gctgggtgcg acaggcccct 180

ggacaagggc ttgagtggat gggatgggtc agtttttata atggtaacac aaactatgca 240

cagaagctcc agggcagagg caccatgacc acagacccat ccacgagcac agcctacatg 300

gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag aggctacggt 360

atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc accgtctcct ctgcctccac caagggccca 420

tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg agcacctccg agagcacagc ggccctgggc 480

tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg 540

accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc 600

agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc ggcacccaga cctacacctg caacgtagat 660

cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc 720

ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 780

aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc 840

cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 900

aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc 960

gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc 1020

ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag 1080

gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1140

ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1200

gagaacaact acaagaccac acctcccatg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1260

agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1320

atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1380

<210> 136
<211> 460
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 136

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu
35 40 45

Thr Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala
65 70 75 80

Gln Lys Leu Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
130 135 140

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
145 150 155 160

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
165 170 175

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
180 185 190

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
195 200 205

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
210 215 220

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys
225 230 235 240

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
245 250 255

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
260 265 270

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
275 280 285

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
290 295 300

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr
305 310 315 320

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
325 330 335

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
340 345 350

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
355 360 365

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
370 375 380

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
385 390 395 400

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
405 410 415

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
420 425 430

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
435 440 445

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 137
<211> 693
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 137
atggcatgga tccctctctt cctcggcgtc cttgcttact gcacaggatc cgtggcctcc 60

tatgaggtga ctcaggcacc ctcagtgtcc gtgtccccag gacagacagc cagcatcacc 120

tgctctggag ataaattggg ggataaatat gcttgttggt atcagcagaa gccaggccag 180

tcccctgtgc tggtcatcta tcaagatagc aagcggccct cagggatccc tgagcgattc 240

tctggctcca actctggaaa cacagccact ctgaccatca gcgggaccca ggctatggat 300

gaggctgact attactgtca ggcgtgggac agcagcactg cggtattcgg cggagggacc 360

aagctgaccg tcctaggtca gcccaaggct gccccctcgg tcactctgtt cccgccctcc 420

tctgaggagc ttcaagccaa caaggccaca ctggtgtgtc tcataagtga cttctacccg 480

ggagccgtga cagtggcctg gaaggcagat agcagccccg tcaaggcggg agtggagacc 540

accacaccct ccaaacaaag caacaacaag tacgcggcca gcagctatct gagcctgacg 600

cctgagcagt ggaagtccca cagaagctac agctgccagg tcacgcatga agggagcacc 660

gtggagaaga cagtggcccc tacagaatgt tca 693

<210> 138
<211> 231
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 138

Met Ala Trp Ile Pro Leu Phe Leu Gly Val Leu Ala Tyr Cys Thr Gly
1 5 10 15

Ser Val Ala Ser Tyr Glu Val Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Val Ser
20 25 30

Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp
35 40 45

Lys Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu
50 55 60

Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr
85 90 95

Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser
100 105 110

Thr Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
115 120 125

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
130 135 140

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
165 170 175

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
180 185 190

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
195 200 205

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
210 215 220

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 139
<211> 1401
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 139
atggactgga cctggagcat ccttttcttg gtggcagcag caacaggtgc ccactcccag 60

gttcagctgg tgcagtctgg agctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120

tgcaaggctt ctggttacac ctttaccagt tatggtctca gctgggtgcg acaggcccct 180

ggacaagggc ttgagtggat gggatggatc atcccttaca atggtaacac aaactctgca 240

cagaaactcc agggcagagt caccatgacc acagacacat ccacgagcac agcctacatg 300

gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt tctgtgcgag agacagggac 360

tacggtgtca attatgatgc ttttgatatc tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 420

tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 480

gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 540

tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 600

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 660

acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 720

cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ctccgggtaa a 1401

<210> 140
<211> 467
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 140

Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Ser Tyr Gly Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Ile Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Ser Ala
65 70 75 80

Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Arg Asp Tyr Gly Val Asn Tyr Asp Ala Phe
115 120 125

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
145 150 155 160

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
210 215 220

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
225 230 235 240

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 141
<211> 705
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 141
atggcctggg ctccactact tctcaccctc ctcgctcact gcacaggttc ttgggccaat 60

tttatgctga ctcagcccca ctctgtgtcg gagtctccgg ggaagacggt ggccatctcc 120

tgcacccgca acagtggcag cattgccagc aactctgtgc agtggtacca gcagcgcccg 180

ggcagttccc ccaccactgt gatctttgag gataaccaaa gaccctctgg ggtccctgat 240

cggttctctg gctccatcga cagctcctcc aactctgcct ccctcaccat ctctggtctg 300

aagactgagg acgaggctga ctactactgt cagtcttatg atagcaacaa ttgggtgttc 360

ggcggaggga ccaaactgac cgtcctaggt cagcccaagg ccaaccccac tgtcactctg 420

ttcccgccct cctctgagga gctccaagcc aacaaggcca cactagtgtg tctgatcagt 480

gacttctacc cgggagctgt gacagtggcc tggaaggcag atggcagccc cgtcaaggcg 540

ggagtggaga ccaccaaacc ctccaaacag agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac 600

ctgagcctga cgcccgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 660

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttca 705

<210> 142
<211> 235
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 142

Met Ala Trp Ala Pro Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala His Cys Thr Gly
1 5 10 15

Ser Trp Ala Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser
20 25 30

Pro Gly Lys Thr Val Ala Ile Ser Cys Thr Arg Asn Ser Gly Ser Ile
35 40 45

Ala Ser Asn Ser Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro
50 55 60

Thr Thr Val Ile Phe Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Gly Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
100 105 110

Tyr Asp Ser Asn Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
115 120 125

Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser
165 170 175

Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn
180 185 190

Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp
195 200 205

Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr
210 215 220

Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230 235

<210> 143
<211> 1410
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 143
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtagc tatgtcatgc actgggtccg ccaggctcca 180

ggcaaggggc tggagtgggt ggctgttata tggtatgatg gaagtaataa atactatgca 240

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agaggggtat 360

gactacggtg aagactacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 420

accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 480

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 540

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 600

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 660

ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 720

acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 840

gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 960

agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1410

<210> 144
<211> 470
<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 144

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Tyr Asp Tyr Gly Glu Asp Tyr Tyr Tyr
115 120 125

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
145 150 155 160

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
165 170 175

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
180 185 190

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
195 200 205

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
210 215 220

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
225 230 235 240

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
305 310 315 320

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 145
<211> 708
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 145
atggacatga gggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60

agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctct ccgcatccgt aggcgaccgc 120

gtaaccataa catgtagagc atctcaagat atttccaact atttgaattg gtaccaacaa 180

aaacccggca aagcacctaa actcctcatt tactatacat caagactcct ctccggcgtt 240

ccatcacgat tctcaggctc cggctccggc acagatttca cactcactat ttcctccctc 300

caaccagaag attttgcaac ctattactgt caacaaggcg atacactccc atacacattc 360

ggcggcggca caaaagttga aattaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 146
<211> 236
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 146

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
    130   135   140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145   150   155   160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
                165   170   175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
            180   185   190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
        195   200   205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
    210   215   220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225   230   235

<210> 147
<211> 1404
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 147
atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggta aaaaaaccag gagcaagcgt taaagtttct 120

tgtaaagcaa gcggatatac atttacagat tacaacatgc attgggtaag acaagcgcca 180

ggacaaggat tggaatggat gggcgaaatt aaccctaata gtggaggagc aggctacaat 240

caaaaattca aagggagagt tacaatgaca acagacacaa gcacttcaac agcatatatg 300

gaactgcgat cacttagaag cgacgataca gctgtatact attgcgcacg acttgggtat 360

gatgatatat atgatgactg gtatttcgat gtttggggcc agggaacaac agttaccgtc 420

tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc 480

tccgagagca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccagc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc 660

cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt 720

gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca 780

gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 840

acgtgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg 900

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg 960

ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac 1020

aagtgcaagg tctccaacaa aggcctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080

aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc 1140

aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct accccagcga catcgccgtg 1200

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacacctcc catgctggac 1260

tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1320

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1380

agcctctccc tgtctccggg taaa 1404

<210> 148
<211> 468
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 148

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
115 120 125

Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
145 150 155 160

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr
210 215 220

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val
225 230 235 240

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
245 250 255

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
260 265 270

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
275 280 285

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
290 295 300

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
305 310 315 320

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
325 330 335

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
340 345 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
355 360 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
370 375 380

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
385 390 395 400

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
405 410 415

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Ser Pro Gly Lys
465

<210> 149
<211> 720
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 149
atggtgttgc agacccaggt cttcatttct ctgttgctct ggatctctgg tgcctacggg 60

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 120

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta gacagctccg acaataagaa ctacttagct 180

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctaaccgg 240

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 300

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtgat 360

ccattcactt tcggccctgg gaccaaagtg gatatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 420

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 480

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 540

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 600

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 660

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 720

<210> 150
<211> 240
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 150

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala
20 25 30

Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser
35 40 45

Val Leu Asp Ser Ser Asp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Asn Arg
65 70 75 80

Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Asp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr
115 120 125

Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
130 135 140

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
145 150 155 160

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
165 170 175

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
180 185 190

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
195 200 205

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
210 215 220

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235 240

<210> 151
<211> 1395
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 151
atggactgga cctggagcat ccttttcttg gtggcagcac caacaggtgc ccactcccag 60

gttcagctgg tgcagtctgg agctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120

tgcaaggctt ctggttacac ctttaccagc tatggtatca gctgggtgcg acaggcccct 180

ggacaagggc ttgagtggat gggatggatc agcgcttaca atggtaacac aaactatgca 240

cagaagctcc agggcagagt caccatgacc acagacacat ccacgagcac agcctacatg 300

gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagtcgtgg 360

ttcggggagg tattctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcagct 420

agcaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540

aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660

acctgcaacg tagatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa 720

tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 780

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg 840

gtggtggacg tgagccacga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960

gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag 1020

gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380

ctgtctccgg gtaaa 1395

<210> 152
<211> 465
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 152

Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Pro Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
    50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala
65 70 75 80

Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
                85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
            100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ser Trp Phe Gly Glu Val Phe Phe Asp Tyr
        115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
    130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
                165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
            180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
        195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
    210 215 220

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
225 230 235 240

Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
                245 250 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
            260 265 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
        275 280 285

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
    290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
305 310 315 320

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
325 330 335

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
340 345 350

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
355 360 365

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
420 425 430

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450 455 460

Lys
465

<210> 153
<211> 708
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 153
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcttccgtgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca cttgtcgggc gagtcagggt attagcagct ggttagcctg gtatcaacag 180

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc tatggtgcat ccaatttgga aagtggggtc 240

ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300

cagcctgaag attttgcaaa ttactattgt caacaggcta acagtttccc gtggacgttc 360

ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 154
<211> 236
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 154

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Ala Asn Ser Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 155
<211> 1398
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 155
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtcagg tccagctggt acagtctggg gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg 120

aaggtctcct gcaaggtttc cggatacacc ctcagtgatt tatccatcca ctgggtgcga 180

caggctcctg gaaaagggct tgagtggatg ggaggttttg atcctcaaga tggtgaaaca 240

atctacgcac agaagttcca gggcagagtc accatgaccg aggacacatc tacagacaca 300

gcctacatgg agctgagcag cctgaaatct gaggacacgg ccgtgtatta ctgcgcaacg 360

gggagcagct cgtcctggtt cgacccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctctagt 420

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480

agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 660

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720

aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 840

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960

gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020

aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1080

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380

tccctgtctc cgggtaaa 1398

<210> 156
<211> 466
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 156

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly
35 40 45

Tyr Thr Leu Ser Asp Leu Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Phe Asp Pro Gln Asp Gly Glu Thr
65 70 75 80

Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr
85 90 95

Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Ser Ser Ser Ser Trp Phe Asp
115 120 125

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
145 150 155 160

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
210 215 220

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
225 230 235 240

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

Gly Lys
465

<210> 157
<211> 702
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 157
atggagaccc ctgcccagct gctgttcctg ctgctgctgt ggctgcccga cacaaccggc 60

gaaatcgtca tgacacagag ccctgccaca ctgtccgtga gccctggaga gagggctacc 120

ctgagctgca gggcttccca gagcgtgagc agcaacctgg cctggtacca acagaagcct 180

ggccaggccc ctaggctgct gatctacggc gctgctacca gggccaccgg tattcctgcc 240

agggtgtccg gctccggatc cggcaccgag tttaccctga ccatcagcag cctgcagagc 300

gaggacttcg ccgtgtacta ctgtcagcaa tacaacaact ggcccctgac ctttggcggc 360

ggcaccaagg tggagatcaa gaggacagtg gccgccccca gcgtgttcat cttccctccc 420

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 480

cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 540

gagtccgtga ccgagcagga ctccaaggac tccacctact ccctgtcctc caccctgacc 600

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660

ctgtcctccc ctgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 702

<210> 158
<211> 234
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 158

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ala Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
65 70 75 80

Arg Val Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn
100 105 110

Asn Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 159
<211> 1416
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 159
atggatatgc gggtccctgc tcagctgctg ggactgctgc tgctgtggct gaggggcgcc 60

aggtgtcagg tgcagctggt cgaaagcgga ggaggagtgg tgcagcccgg aaggtccctg 120

aggctgtcct gcgccgctag cggcttcacc ttttccaact acggcatgca ctgggtgagg 180

caagcccctg gagagggcct ggaatgggtg gctgctatct ggttcgacgc cagcgacaag 240

tactatgccg acgctgtgaa gggccggttc accatcagca gggacaacag caagaacacc 300

ctctacctgc agatgaacag cctccgggcc gaggacaccg ctgtctatta ctgtgccagg 360

gaccaggcca tcttcggagt ggtccccgat tactggggcc agggaaccct ggtgaccgtg 420

tcctccgctt ccacaaaggg acctagcgtg ttccctctgg cccctagcag caagtccaca 480

agcggaggaa cagccgccct gggctgtctc gtgaaggact attttcccga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga actccggagc cctgacctcc ggcgtgcata cattccccgc tgtcctgcag 600

tccagcggcc tctactccct gtcctccgtg gtcaccgtgc ctagcagcag cctgggcacc 660

cagacataca tctgcaacgt caaccacaag ccttccaaca ccaaggtgga caagaaggtg 720

gagcccaagt cctgtgacaa gacccacacc tgtcctccct gtcctgctcc tgagctgctg 780

ggaggcccct ccgtcttcct gttccctccc aagcccaagg acaccctgat gatctccagg 840

acccctgaag tgacatgtgt ggtggtggat gtgagccacg aagatcccga ggtgaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgctaaaa caaagccctg cgaggagcag 960

tacggatcca cctacaggtg cgtgtccgtg ctcaccgtgc tccatcagga ctggctgaac 1020

ggaaaagagt acaagtgcaa agtcagcaat aaggccctgc ccgcccctat cgagaaaacc 1080

atcagcaagg ccaaaggcca gcccagggag cctcaggtgt ataccctgcc tccctccagg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtgagcctg acctgcctcg tgaagggctt ttatccctcc 1200

gacatcgctg tggagtggga gagcaatggc cagcctgaaa acaactacaa aaccaccccc 1260

cctgtgctgg atagcgacgg cagcttcttc ctctactcca agctgaccgt cgataagtcc 1320

cggtggcagc agggcaacgt gtttagctgc agcgtgatgc acgaagccct gcataaccac 1380

tacacccaga agagcctgag cctcagcccc ggaaag 1416

<210> 160
<211> 472
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 160

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Glu Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Trp Phe Asp Ala Ser Asp Lys
65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Asp Ala Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gln Ala Ile Phe Gly Val Val
115 120 125

Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
225 230 235 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
305 310 315 320

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 161
<211> 702
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 161
atggagaccc ctgcccagct gctgttcctg ctgctgctgt ggctgcccga cacaaccggc 60

gaaatcgtcc tgacacagag ccctgccaca ctgtccctga gccctggaga gagggctacc 120

ctgagctgca gggcttccca gagcgtgagc agcaacctgg cctggtacca acagaagcct 180

ggccaggccc ctaggctgct gatctacggc gctgctacca gggccaccgg tattcctgac 240

agggtgtccg gctccggatc cggcaccgag tttaccctga ccatcagccg cctggagccc 300

gaggacttcg ccgtgtacta ctgtcagcaa tacaacaact ggcccctgac ctttggcggc 360

ggcaccaagg tggagatcaa gaggacagtg gccgccccca gcgtgttcat cttccctccc 420

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 480

cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 540

gagtccgtga ccgagcagga ctccaaggac tccacctact ccctgtcctc caccctgacc 600

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660

ctgtcctccc ctgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 702

<210> 162
<211> 234
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 162

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ala Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp
65 70 75 80

Arg Val Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn
100 105 110

Asn Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 163
<211> 1416

<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 163
atggatatgc gggtccctgc tcagctgctg ggactgctgc tgctgtggct gaggggcgcc 60

aggtgtgagg tgcagctggt cgaaagcgga ggaggagtgg tgcagcccgg agggtccctg 120

aggctgtcct gcgccgctag cggcttcacc ttttccaact acggcatgca ctgggtgagg 180

caagcccctg gagagggcct ggaatgggtg gctgctatct ggttcgacgc cagcgacaag 240

tactatgccg acgctgtgaa gggccggttc accatcagca gggacaacgc caagaacacc 300

ctctacctgc agatgaacag cctccgggcc gaggacaccg ctgtctatta ctgtgccagg 360

gaccaggcca tcttcggagt ggtccccgat tactggggcc agggaaccct ggtgaccgtg 420

tcctccgctt ccacaaaggg acctagcgtg ttccctctgg cccctagcag caagtccaca 480

agcggaggaa cagccgccct gggctgtctc gtgaaggact attttcccga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga actccggagc cctgacctcc ggcgtgcata cattccccgc tgtcctgcag 600

tccagcggcc tctactccct gtcctccgtg gtcaccgtgc ctagcagcag cctgggcacc 660

cagacataca tctgcaacgt caaccacaag ccttccaaca ccaaggtgga caagaaggtg 720

gagcccaagt cctgtgacaa gacccacacc tgtcctccct gtcctgctcc tgagctgctg 780

ggaggcccct ccgtcttcct gttccctccc aagcccaagg acaccctgat gatctccagg 840

acccctgaag tgacatgtgt ggtggtggat gtgagccacg aagatcccga ggtgaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacgctaaaa caaagccctg cgaggagcag 960

tacggatcca cctacaggtg cgtgtccgtg ctcaccgtgc tccatcagga ctggctgaac 1020

ggaaaagagt acaagtgcaa agtcagcaat aaggccctgc ccgcccctat cgagaaaacc 1080

atcagcaagg ccaaaggcca gcccagggag cctcaggtgt ataccctgcc tccctccagg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtgagcctg acctgcctcg tgaagggctt ttatccctcc 1200

gacatcgctg tggagtggga gagcaatggc cagcctgaaa acaactacaa aaccaccccc 1260

cctgtgctgg atagcgacgg cagcttcttc ctctactcca agctgaccgt cgataagtcc 1320

cggtggcagc agggcaacgt gtttagctgc agcgtgatgc acgaagccct gcataaccac 1380

tacacccaga agagcctgag cctcagcccc ggaaag 1416

<210> 164
<211> 472
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 164

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Val Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Glu Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Trp Phe Asp Ala Ser Asp Lys
65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Asp Ala Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95

Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gln Ala Ile Phe Gly Val Val
115 120 125

Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
225 230 235 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
305 310 315 320

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 165
<211> 717
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 165
atgaggctcc ctgctcagct cctggggctg ctaatgctct gggtccctgg atccagtggg 60

gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 120

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 180

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 240

tctggggtcc cagacagatt cactggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 300

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tatacctgca tgcaagttac acaatttcct 360

ctcaccttcg gccaagggac acgactggag attaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 540

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 717

<210> 166
<211> 239
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 166

Met Arg Leu Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Met Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Ser Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro
20 25 30

Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
35 40 45

Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Arg
50 55 60

Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe
85 90 95

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Thr
100 105 110

Cys Met Gln Val Thr Gln Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
130 135 140

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
165 170 175

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
195 200 205

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
210 215 220

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 167
<211> 1410
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 167
atggacacac tttgctacac actcctgctg ctgaccaccc cttcctgggt cttgtcccag 60

gtcaccttga aggagtctgg tcctgtgctg ctgaaaccca cagagaccct cacgctgacc 120

tgcaccgtct ctgggttctc actcagcaat gctagaatgg gtgtgagctg gatccgtcag 180

cccccaggga aggccctgga gtggcttgca cacatttttt cgaatgacga aaaatcctac 240

atcacatctc tgaagagcag gctcaccatc tccaaggaca cctccaaaag ccaggtggtc 300

cttaccatga ccaacatgga ccctgtggac acagccacat attactgtgc acggataccc 360

ctacgatccc cgggtgcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 420

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctcactgtc tccgggtaaa 1410

<210> 168
<211> 470
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 168

Met Asp Thr Leu Cys Tyr Thr Leu Leu Leu Leu Thr Thr Pro Ser Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Leu Lys
20 25 30

Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr
65 70 75 80

Ile Thr Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys
85 90 95

Ser Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala
100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Pro Leu Arg Ser Pro Gly Ala Phe Asp
115 120 125

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
145 150 155 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
        435   440   445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
    450   455   460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465   470

<210> 169
<211> 705
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 169
atggaaaccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120

ctctcctgta gggccagtca gagtgttcgc ggcaggtact tagcctggta ccagcagaaa 180

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 240

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 300

cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcag cagtatggta gttcacctcg gacgttcggc 360

caagggacca aggtggaaat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 660

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 170
<211> 235
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 170

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1   5   10   15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
            20   25   30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
        35   40   45

Val Arg Gly Arg Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
    50   55   60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr
100 105 110

Gly Ser Ser Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 171
<211> 1401
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 171
atggagtttg ggctgagctg gctttttctt gtggctattt taaaaggtgt ccagtgtgag 60

gtgcagctgt tggagtctgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac ctttagcagc tatgccatga gctgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtgggt ctcaggtatt actgggagtg gtggtagtac atactacgca 240

gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt actgtgcgaa agatccaggg 360

actacggtga ttatgagttg gttcgacccc tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 420

tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 480

gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 540

tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 600

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 660

acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 720

cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 1020

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1080

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1140

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1200

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1260

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380

ctctccctgt ctccgggtaa a 1401

<210> 172
<211> 467
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 172

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ser Gly Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Pro Gly Thr Thr Val Ile Met Ser Trp Phe
115 120 125

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
145 150 155 160

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
210 215 220

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
225 230 235 240

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 173
<211> 714
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 173
atggtgttgc agacccaggt cttcatttct ctgttgctct ggatctctgg tgcctacggg 60

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 120

atcaactgca gagccagtga aagtgttgat atttatggca atagttttat gcactggtac 180

cagcagaaac caggacagcc tcctaagctg ctcatttacc ttgcatccaa cctagaatct 240

ggggtccctg accgattcag tggcagcggg tctgggacag atttcactct caccatcagc 300

agcctgcagg ctgaagatgt ggcagtttat tactgtcagc aaaataatga ggatccgtac 360

acgttcggag gtgggaccaa ggtggaaata aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 420

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 480

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 540

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 600

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 660

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 714

<210> 174
<211> 238
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 174

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala
20 25 30

Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser
35 40 45

Val Asp Ile Tyr Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 175
<211> 1398
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 175
atggactgga cctggagggt cttctgcttg ctggcagtgg ccccaggtgc ccactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120

tgcaaggctt ctggatacac cttcaccagt tacaatatgc actgggtgcg ccaggcccct 180

ggacaagggc ttgagtggat gggagttatt tattcaggaa atggtgatac ttcctacaat 240

cagaagttca aaggcagggt caccattacc gctgacaaat ccaccagcac agcctacatg 300

gagctgagca gcctgagatc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagagggat 360

actcgttttg gtaactgggg ccaagggact ctggtcaccg tctctagtgc ctccaccaag 420

ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 540

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 600

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 660

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 720

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 780

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 840

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 900

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtaccagag cacgtaccgt 960

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1020

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1080

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1140

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1260

ggctccttct tcctctatag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380

tccctgtctc cgggtaaa 1398

<210> 176
<211> 466
<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 176

Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Ser Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Val Ile Tyr Ser Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Asp Thr Arg Phe Gly Asn Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
130 135 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
165 170 175

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
180 185 190

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
195 200 205

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
210 215 220

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
225 230 235 240

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

Gly Lys
465

<210> 177
<211> 705
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 177
atggcctggg ctctgctgct cctcactctc ctcactcagg acacagggtc ctgggcccag 60

tctgtgctga ctcagtcacc ctcagcgtct gggacccccg ggcagagagt caccatctct 120

tgttctggaa gcagctccaa catcggcagt aattatgtat actggtacca gcagctccca 180

ggagcggccc ccaaactcct catccttagg aataatcagc ggccctcagg ggtccctgac 240

cgattctctg gctccaagtc tggcacctca gcctccctga ccatcagtgg gctccggtcc 300

gaggatgagg ctgactatta ttgtgcagca tgggatgaca gcctgagtgg ttgggtgttc 360

ggcggaggga ccaagctgac cgtcctaggt cagcccaagg ccaaccccac tgtcactctg 420

ttcccgccct cctctgagga gctccaagcc aacaaggcca cactagtgtg tctgatcagt 480

gacttctacc cgggagctgt gacagtggcc tggaaggcag atggcagccc cgtcaaggcg 540

ggagtggaga ccaccaaacc ctccaaacag agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac 600

ctgagcctga cgcccgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 660

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttca 705

<210> 178
<211> 235
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 178

Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Asp Thr Gly
1 5 10 15

Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ala Ser Gly Thr
20 25 30

Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile
35 40 45

Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Leu Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp
100 105 110

Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
115 120 125

Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser
    130   135   140

Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
145   150   155   160

Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser
                165   170   175

Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn
            180   185   190

Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp
        195   200   205

Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr
    210   215   220

Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225   230   235

<210> 179
<211> 1437
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 179
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcttgg taaagcctgg ggggtccctt 120

agactctcct gtgcagcctc tggattcact ttcagtaacg cctggatgag ctgggtccgc 180

caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt ggccgtatta aaagcaaaac tgatggtggg 240

acaacagact acactgcacc cgtgaaaggc agattcacca tctcaagaga tgattcaaaa 300

aacacgctgt atctgcaaat gaatagcctg aaagccgagg acacagccgt gtattactgt 360

accacagatc ggaccgggta tagcatcagc tggtctagtt actactacta ctacggtatg 420

gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg 480

gtcttccccc tggcgccctg ctccaggagc acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc 540

ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc 600

agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 660

gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc acccagacct acacctgcaa cgtagatcac 720

aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca 780

ccgtgcccag caccacctgt ggcaggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 840

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccac 900

gaagaccccg aggtccagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 960

acaaagccac gggaggagca gttcaacagc acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt 1020

gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc 1080

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa accaaagggc agccccgaga accacaggtg 1140

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1200

gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1260

aacaactaca agaccacacc tcccatgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1320

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1380

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1437

<210> 180
<211> 479
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 180

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly
65 70 75 80

Thr Thr Asp Tyr Thr Ala Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
85 90 95

Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala
100 105 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Thr Asp Arg Thr Gly Tyr Ser
115 120 125

Ile Ser Trp Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
130 135 140

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
165 170 175

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
180 185 190

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
195 200 205

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
210 215 220

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
225 230 235 240

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
245 250 255

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
260 265 270

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
275 280 285

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
290 295 300

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
305 310 315 320

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
325 330 335

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
340 345 350

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
355 360 365

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
370 375 380

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
385 390 395 400

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
405 410 415

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
420 425 430

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
435 440 445

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
450 455 460

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 181
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 181

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 182
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 182

Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 183
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 183

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 184
<211> 10
<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 184

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 185
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 185

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 186
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 186

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
1 5 10 15

<210> 187
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 187

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 188
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 188

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 189
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 189

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 190
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 190

Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 191
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 191

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Thr Cys
20 25 30

<210> 192
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 192

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 193
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 193

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 194

<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 194

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 195
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 195

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys
20 25 30

<210> 196
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 196

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 197
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 197

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 198
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 198

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 199
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 199

Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 200
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 200

Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 201
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 201

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Val Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 202
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 202

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 203
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 203

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 204
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 204

Phe Gly Gln Gly Thr Thr Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 205
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 205

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 206
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 206

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 207
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 207

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 208
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 208

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
            20

<210> 209
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 209

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1   5   10   15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Asn Tyr Tyr Cys
            20   25   30

<210> 210
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 210

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1   5   10   15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
            20

<210> 211
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 211

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1   5   10   15

<210> 212
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 212

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1   5   10   15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
            20   25   30

<210> 213
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 213

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 214
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 214

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
1 5 10

<210> 215
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 215

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 216
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 216

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 217
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 217

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 218

<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 218

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Met Ser Cys
20

<210> 219
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 219

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 220
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 220

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Gln Ile Lys
1 5 10

<210> 221
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 221

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 222
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 222

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 223
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 223

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Pro Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 224
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 224

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 225
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 225

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 226
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 226

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 227
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 227

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 228
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 228

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Leu Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 229
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 229

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 230
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 230

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Ser
1 5 10

<210> 231
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 231

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 232
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 232

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 233
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 233

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 234
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 234

Gly Ile Pro Ala Arg Val Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 235
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 235

Asp Val Leu Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 236
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 236

Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 237
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 237

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 238
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 238

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 239
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 239

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 240
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 240

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 241
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 241

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Gln Phe Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 242

<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 242

Arg Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 243
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 243

Phe Gly Gln Gly Thr Gln Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 244
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 244

Gly Ile Pro Asp Arg Val Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 245
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 245

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 246
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 246

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 247
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 247

Glu Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys
20

<210> 248
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 248

Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 249
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 249

Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 250
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 250

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1 5 10

<210> 251
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 251

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys
            20

<210> 252
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 252

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
1   5   10   15

<210> 253
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 253

Trp Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
1   5   10   15

Leu Thr Ile Ser Arg Gly Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
            20   25   30

<210> 254
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 254

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1   5   10   15

Lys Val Thr Ile Ser Cys
            20

<210> 255
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 255

Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1   5   10   15

<210> 256
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 256

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Thr Thr
1 5 10 15

Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 257
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 257

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys
20

<210> 258
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 258

Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Ala Ala Pro Lys Leu Leu Ile Leu
1 5 10 15

<210> 259
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 259

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 260
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 260

Ser Tyr Glu Val Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys
20

<210> 261
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 261

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 262
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 262

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 263
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 263

Cys Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys
20

<210> 264
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 264

Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 265
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 265

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys

20 25 30

<210> 266
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 266

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Thr Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Thr Cys
20

<210> 267
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 267

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Phe Tyr
1 5 10 15

<210> 268
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 268

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser
1 5 10 15

Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 269
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 269

Leu Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1 5 10

<210> 270
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 270

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Ala Ile Ser Cys
            20

<210> 271
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 271

Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val Ile Phe
1   5   10   15

<210> 272
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 272

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser
1   5   10   15

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
            20   25   30

Tyr Cys

<210> 273
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 273

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1   5   10   15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
            20   25   30

<210> 274
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 274

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1   5   10

<210> 275
<211> 32

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 275

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 276
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 276

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 277
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 277

Glu Val Gln Leu Met Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser
20 25 30

<210> 278
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 278

Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 279
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 279

Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Asn Ser Asn Ser Ala Thr Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 280
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 280

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Leu Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser
20 25 30

<210> 281
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 281

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 282
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 282

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 283
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 283

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 284
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 284

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 285
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 285

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 286
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 286

Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 287
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 287

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 288
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 288

Gln Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg
20 25 30

<210> 289
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 289

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

1 5 10

<210> 290
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 290

Arg Phe Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 291
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 291

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 292
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 292

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10

<210> 293
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 293

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
20 25 30

<210> 294
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 294

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 295
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 295

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 296
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 296

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Ser
20 25 30

<210> 297
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 297

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 298
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 298

Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 299
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 299

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 300
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 300

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 301
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 301

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 302
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 302

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 303
<211> 33

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 303

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

Gly

<210> 304
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 304

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 305
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 305

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 306
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 306

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 307
<211> 30

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 307

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 308
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 308

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 309
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 309

Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 310
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 310

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 311
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 311

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

<210> 312
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 312

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 313
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 313

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 314
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 314

Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 315
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 315

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 316
<211> 30
<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 316

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 317
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 317

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 318
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 318

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Thr
20 25 30

<210> 319
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 319

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

<210> 320
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 320

Trp Ile Arg Gln Leu Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 321
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 321

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu Arg
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 322
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 322

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Phe Phe Thr
20 25 30

<210> 323
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 323

Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Met Gly
1 5 10

<210> 324
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 324

Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 325
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 325

Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 326
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 326

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 327
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 327

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 328
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 328

Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 329
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 329

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Thr

20 25 30

<210> 330
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 330

Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Met Gly
1 5 10

<210> 331
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 331

Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Gly Ser
20 25 30

<210> 332
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 332

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 333
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 333

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg
20 25 30

<210> 334
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 334

Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 335
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 335

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser
20 25 30

<210> 336
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 336

Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 337
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 337

Arg Leu Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Thr Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val Arg
20 25 30

<210> 338
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 338

Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Lys Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 339
<211> 32

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 339

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 340
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 340

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 341
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 341

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 342
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 342

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 343
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 343

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
20 25 30

<210> 344
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 344

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Ala Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 345
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 345

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Ser Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 346
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 346

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Glu
20 25 30

<210> 347
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 347

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Met Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 348
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 348

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Asn Thr Val Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 349
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 349

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 350
<211> 441
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 350

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    370   375   380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385   390   395   400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
                405   410   415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
            420   425   430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435   440

<210> 351
<211> 215
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 351

Glu Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1   5   10   15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
            20   25   30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35   40   45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50   55   60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65   70   75   80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Thr
                85   90   95

Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
            100   105   110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
        115   120   125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
    130   135   140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 352
<211> 441
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 352

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Arg Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 353
<211> 441
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 353

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly

180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Lys Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 354
<211> 441
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 354

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Arg Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Lys Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 355
<211> 220
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 355

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser
20 25 30

Ser Asp Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Asp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 356
<211> 446
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 356

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Trp Phe Gly Glu Val Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
210 215 220

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 357
<211> 446
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 357

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Trp Phe Gly Glu Val Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
210 215 220

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 358
<211> 446
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 358

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Trp Phe Gly Glu Val Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
210 215 220

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 359
<211> 450
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 359

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Trp Phe Asp Ala Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gln Ala Ile Phe Gly Val Val Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370   375   380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385   390   395   400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405   410   415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420   425   430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435   440   445

Gly Lys
    450

<210> 360
<211> 214
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 360

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1   5   10   15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20   25   30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45

Tyr Gly Ala Ala Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Val Ser Gly
    50   55   60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65   70   75   80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
                85   90   95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100   105   110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115   120   125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130   135   140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145   150   155   160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165   170   175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180   185   190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195   200   205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 361
<211> 450
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 361

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1   5   10   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20   25   30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Ala Ala Ile Trp Phe Asp Ala Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ala Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Ala Arg Asp Gln Ala Ile Phe Gly Val Val Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115   120   125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 362
<211> 450
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 362

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Trp Phe Asp Ala Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gln Ala Ile Phe Gly Val Val Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 363
<211> 214
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 363

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ala Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Val Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 364
<211> 450
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 364

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Trp Phe Asp Ala Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gln Ala Ile Phe Gly Val Val Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435   440   445

Gly Lys
    450

<210> 365
<211> 214
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 365

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1   5   10   15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20   25   30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45

Tyr Gly Ala Ala Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Val Ser Gly
    50   55   60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65   70   75   80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
                85   90   95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100   105   110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115   120   125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130   135   140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145   150   155   160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165   170   175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180   185   190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 366
<211> 441
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 366

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Lys Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 367
<211> 214

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 367

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ala Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Val Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 368
<211> 450
<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 368

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Trp Phe Asp Ala Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gln Ala Ile Phe Gly Val Val Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Lys Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 369
<211> 692
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 369

Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
20 25 30

Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu
35 40 45

Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe
50 55 60

His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
65 70 75 80

Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
85 90 95

Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
100 105 110

His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly
115 120 125

Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu
130 135 140

Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
145 150 155 160

Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly
165 170 175

Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
180 185 190

His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val
195 200 205

Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
210 215 220

Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
225 230 235 240

Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
245 250 255

Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg

260 265 270

Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
275 280 285

Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
290 295 300

Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305 310 315 320

Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
325 330 335

Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
340 345 350

Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
355 360 365

Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly
370 375 380

Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385 390 395 400

Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
405 410 415

His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
420 425 430

Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
435 440 445

His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
450 455 460

Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Ile Ala Arg Cys Ala Pro Asp
465 470 475 480

Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
485 490 495

Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His
500 505 510

Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu

515 520 525

Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala
530 535 540

Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545 550 555 560

Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
565 570 575

Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
580 585 590

Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
595 600 605

Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Gly Gln Val Thr Val
610 615 620

Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly
625 630 635 640

Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
645 650 655

Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu Ala Val
660 665 670

Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser
675 680 685

Gln Glu Leu Gln
690

<210> 370
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 370

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser
1 5 10

<210> 371
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 371

Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 372
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 372

Asn Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val
1 5

<210> 373
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 373

Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 374
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 374

Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

<210> 375
<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 375

Gly Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 376
<211> 115
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 376

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45

Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50   55   60

Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
            100   105   110

Val Ser Ser
        115

<210> 377
<211> 109
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 377

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1   5   10   15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
            20   25   30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35   40   45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50   55   60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65   70   75   80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Thr
                85   90   95

Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100   105

<210> 378
<211> 115
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 378

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 379
<211> 109
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 379

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Thr
85 90 95

Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения вязкости антигенсвязывающего белка, который включает введение в последовательность антигенсвязывающего белка одной или нескольких модификаций, выбранных из:

a. если антигенсвязывающий белок предусматривает подсемейство VH1|1-18 зародышевого типа, модификации последовательности VH1 с включением одной или нескольких замен, выбранных из $82X^1$, $94X^2$ и $95X^3$, где X^1 выбран из R, K и H, X^2 выбран из S, T, N и Q, и X^3 выбран из R, K и H;

b. если антигенсвязывающий белок предусматривает подсемейство VH3|3-33 зародышевого типа, модификации последовательности VH3 с включением одной или нескольких замен, выбранных из $1X^4$, $17X^5$ и $85X^6$, где X^4 выбран из D и E, X^5 выбран из G, A, V, I, L, и M, и ***W***, и X^6 выбран из G, A, V, I, L и M;

c. если антигенсвязывающий белок предусматривает подсемейство VK3|L16 зародышевого типа, модификации последовательности VK3 с включением одной или нескольких замен, выбранных из $4X^{10}$, $13X^{11}$, $76X^{12}$, 78F, $95X^{13}$, $97X^{14}$ и 98P, где X^{10} выбран из G, A, V, I, L и M, X^{11} выбран из G, A, V, I, L и M, X^{12} выбран из D и E, X^{13} выбран из R, K и H, и X^{14} выбран из D и E;

d. если антигенсвязывающий белок предусматривает подсемейство VK3|L6 зародышевого типа, модификации последовательности VK3 с включением одной или нескольких замен, выбранных из $76X^{12}$ и $95X^{13}$;

e. модификации последовательности Fc-домена с включением одной или нескольких замен, выбранных из $253X^{15}$, $440X^{16}$ и $439X^{17}$, где X^{15} выбран из G, A, V, I, L и M, X^{16} выбран из R, K и H, и X^{17} выбран из D и E, где последовательность Fc-домена содержит только одну из $440X^{16}$ и $439X^{17}$; и

f. модификации C-конца последовательности Fc-домена с включением $X^{18}X^{19}$, где X^{18} представляет собой от одной до четырех аминокислот, выбранных из D и E или из H, K и R, и X^{19} выбран из P, M, G, A, V, I, L, S, T, N, Q, F, Y и W и отсутствует, если X^{18} содержит D или E, присутствует, если X^{18} содержит K или R в своем C-концевом участке, и присутствует или отсутствует, если X^{18}

содержит H в своем C-концевом участке;

где аминокислоты в подпунктах a, b, c и d пронумерованы в соответствии с системой нумерации Aho, и аминокислоты в подпункте e пронумерованы в соответствии с системой нумерации EU.

2. Способ по п. 1, где антигенсвязывающий белок содержит, кроме подвергнутых замене, последовательности антитела, выбранного из представленных на фигурах 1A и 1B (SEQ ID NO: 166 и 168; 2 и 4; 178 и 180; 170 и 172; 6 и 8; 10 и 12; 14 и 16; 18 и 20; 22 и 24; 26 и 28; 30 и 32; 34 и 36; 38 и 40; 43 и 44; 46 и 48; 50 и 52; 54 и 56; 58 и 60; 62 и 64; 66 и 68; 70 и 72; 74 и 76; 78 и 80; 82 и 84; 86 и 88; 90 и 92; 94 и 96; 98 и 100; 102 и 104; 106 и 108; 110 и 112; 114 и 116; 118 и 120; 122 и 124; 126 и 128; 130 и 132; 134 и 136; 158 и 160; 138 и 140; 142 и 144; 146 и 148; 150 и 152 и 154 и 156).

3. Способ по п. 1, который включает модификацию последовательности VH1 антигенсвязывающего белка, предусматривающего подсемейство VH1|1-18 зародышевого типа, с включением одной или нескольких замен, выбранных из 82R, 94S и 95R.

4. Способ по п. 2, который включает модификацию последовательности VH1 антигенсвязывающего белка, предусматривающего подсемейство VH1|1-18 зародышевого типа, с включением замен 82R, 94S и 95R.

5. Способ по п. 1, дополнительно включающий модификацию последовательности VH1 антигенсвязывающего белка, предусматривающего подсемейство VH1|1-18 зародышевого типа, с включением замены $59X^{20}$, где X^{20} выбран из R, K и H.

6. Способ по п. 1, дополнительно включающий модификацию последовательности VH1 антигенсвязывающего белка, предусматривающего подсемейство VH1|1-18 зародышевого типа, с включением замены 59K.

7. Способ по п. 2, дополнительно включающий модификацию последовательности VH1 антигенсвязывающего белка, предусматривающего подсемейство VH1|1-18 зародышевого типа, с включением замены 59K.

8. Способ по п. 3, где антигенсвязывающий белок, кроме подвергнутых замене, содержит последовательности антитела, выбранного из антител AF, AK, AL, AN и AO, представленных на фигуре 1B (SEQ ID NO: 114 и 116; 134 и 136; 138 и 140; 146 и 148 и 150 и 152).

9. Способ по п. 1, который включает модификацию последовательности VH3 антигенсвязывающего белка, предусматривающего подсемейство VH3|3-33 зародышевого типа, с включением одной или нескольких замен, выбранных из 1E, 17G и 85A.

10. Способ по п. 2, который включает модификацию последовательности VH3 антигенсвязывающего белка, предусматривающего подсемейство VH3|3-33 зародышевого типа, с включением замен 1E, 17G и 85A.

11. Способ по п. 10, где антигенсвязывающий белок, кроме подвергнутых замене, содержит последовательности антитела, выбранного из антител AQ, AM, AI и AG, представленных на фигуре 1B (SEQ ID NO: 158 и 160; 142 и 144; 126 и 128 и 118 и 120).

12. Способ по п. 1, который включает модификацию последовательности VK3|L16 антигенсвязывающего белка с включением одной или нескольких замен, выбранных из 4L, 13L, 76D, 78F, 95R, 97E и 98P.

13. Способ по п. 2, который включает модификацию последовательности VK3|L16 антигенсвязывающего белка с включением замен 4L, 13L, 76D, 78F, 95R, 97E и 98P.

14. Способ по п. 13, где антигенсвязывающий белок, кроме подвергнутых замене, содержит последовательности антитела, выбранного из антител AF и AQ, представленных на фигуре 1B (SEQ ID NO: 114 и 116 и 158 и 160).

15. Способ по п. 1, который включает модификацию последовательности VK3|L6 антигенсвязывающего белка с включением одной или нескольких замен, выбранных из 76D и 95R.

16. Способ по п. 2, который включает модификацию последовательности VK3|L6 антигенсвязывающего белка с включением замен 76D и 95R.

17. Способ по п. 16, где антигенсвязывающий белок, кроме

подвергнутых замене, содержит последовательности антитела AJ, представленного на фигуре 1B (SEQ ID NO: 130 и 132).

18. Способ по п. 1, который включает модификацию последовательности Fc-домена с включением одной или нескольких замен, выбранных из 253A, 440K и 439E.

19. Способ по п. 2, который включает модификацию последовательности Fc-домена с включением замен 253A, 440K и 439E.

20. Способ по п. 18, где антигенсвязывающий белок содержит, кроме подвергнутых замене, последовательности антитела, выбранного из антител BA, AH и AN (SEQ ID NO: 174 и 176; 122 и 124 и 146 и 148).

21. Способ по п. 1, который включает модификацию C-конца Fc-домена с включением аминокислотной последовательности, выбранной из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

22. Способ по п. 2, который включает модификацию C-конца Fc-домена с включением аминокислотной последовательности, выбранной из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

23. Способ по п. 18, который включает модификацию C-конца Fc-домена с включением аминокислотной последовательности, выбранной из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

24. Антигенсвязывающий белок, который предусматривает одну или несколько модификаций последовательности, выбранных из:

a. последовательности подсемейства VH1|1-18 зародышевого типа, содержащей одну или несколько замен, выбранных из $82X^1$, $94X^2$ и $95X^3$, где X^1 выбран из R, K и H, X^2 выбран из S, T, N и Q, и X^3 выбран из R, K и H;

b. последовательности подсемейства VH3|3-33 зародышевого типа, содержащей одну или несколько замен, выбранных из $1X^4$, $17X^5$ и $85X^6$, где X^4 выбран из D и E, X^5 выбран из G, A, V, I, L и M, и X^6 выбран из G, A, V, I, L и M;

c. последовательности подсемейства VK3|L16 зародышевого типа, содержащей одну или несколько замен, выбранных из $4X^{10}$, $13X^{11}$, $76X^{12}$, $95X^{13}$, $97X^{14}$ и 98P, где X^{10} выбран из G, A, V, I, L и M, X^{11} выбран из G, A, V, I, L и M, X^{12} выбран из D и E, X^{13} выбран из R, K и H, и X^{14} выбран из D и E, где антигенсвязывающий

белок не содержит только замену 78F;

d. последовательности подсемейства VK3|L6 зародышевого типа, содержащей одну или несколько замен, выбранных из $76X^{12}$ и $95X^{13}$;

e. последовательности Fc-домена, содержащей одну или несколько замен, выбранных из $253X^{15}$, $440X^{16}$ и $439X^{17}$, где X^{15} выбран из G, A, V, I, L и M, X^{16} выбран из R, K и H, и X^{17} выбран из D и E, где последовательность Fc-домена содержит только одно из $440X^{16}$ и $439X^{17}$, и где антигенсвязывающий белок содержит по меньшей мере одно из $253X^{15}$ или модификаций, выбранных из подпунктов a, b, c, d и f, если X^{16} представляет собой K, или X^{17} представляет собой E, и антигенсвязывающий белок специфически связывает CD20; и

f. последовательности Fc-домена, содержащей $X^{18}X^{19}$ на своем C-конце, где X^{18} представляет собой от одной до четырех аминокислот, выбранных из D и E или из H, K и R, и X^{19} выбран из P, M, G, A, V, I, L, S, T, N, Q, F, Y и W и отсутствует, если X^{18} содержит D или E, присутствует, если X^{18} содержит K или R в своем C-концевом участке, и присутствует или отсутствует, если X^{18} содержит H в своем C-концевом участке, и где антигенсвязывающий белок содержит по меньшей мере одно из $253X^{15}$ или замен, выбранных из подпунктов a-e, если на C-конце Fc-домена находится PGKP (SEQ ID NO:381), PGKKP (SEQ ID NO:382), PGKKKP (SEQ ID NO:383) или PGE, и антигенсвязывающий белок специфически связывает CD20 или CD38;

где аминокислоты в подпунктах a, b, c и d пронумерованы в соответствии с системой нумерации Aho, и аминокислоты в подпункте e пронумерованы в соответствии с системой нумерации EU.

25. Антигенсвязывающий белок по п. 24, где антигенсвязывающий белок содержит, кроме подвергнутых замене, последовательности антитела, выбранные из представленных на фигурах 1A и 1B (SEQ ID NO: 166 и 168; 2 и 4; 178 и 180; 170 и 172; 6 и 8; 10 и 12; 14 и 16; 18 и 20; 22 и 24; 26 и 28; 30 и 32; 34 и 36; 38 и 40; 43 и 44; 46 и 48; 50 и 52; 54 и 56; 58 и 60; 62 и 64; 66 и 68; 70 и 72; 74 и 76; 78 и 80; 82 и 84; 86 и

88; 90 и 92; 94 и 96; 98 и 100; 102 и 104; 106 и 108; 110 и 112; 114 и 116; 118 и 120; 122 и 124; 126 и 128; 130 и 132; 134 и 136; 158 и 160; 138 и 140; 142 и 144; 146 и 148; 150 и 152 и 154 и 156).

26. Антигенсвязывающий белок по п. 24, где последовательность подсемейства VH1|1-18 зародышевого типа содержит одну или несколько замен, выбранных из 82R, 94S и 95R.

27. Антигенсвязывающий белок по п. 25, где последовательность подсемейства VH1|1-18 зародышевого типа содержит замены 82R, 94S и 95R.

28. Антигенсвязывающий белок по п. 24, где последовательность подсемейства VH1|1-18 зародышевого типа содержит замену $59X^{20}$, где X^{20} выбран из R, K и H.

29. Антигенсвязывающий белок по п. 24, где последовательность подсемейства VH1|1-18 зародышевого типа содержит замену 59K.

30. Антигенсвязывающий белок по п. 25, где последовательность подсемейства VH1|1-18 зародышевого типа содержит замену 59K.

31. Антигенсвязывающий белок по п. 30, где антигенсвязывающий белок содержит, кроме подвергнутых замене, последовательности антитела, выбранного из антител AF, AK, AL, AN и AO, представленных на фигуре 1B (SEQ ID NO: 114 и 116; 134 и 136; 138 и 140; 146 и 148 и 150 и 152).

32. Антигенсвязывающий белок по п. 24, где последовательность подсемейства VH3|3-33 зародышевого типа содержит одну или несколько замен, выбранных из IE, 17G и 85A.

33. Антигенсвязывающий белок по п. 25, где последовательность подсемейства VH3|3-33 зародышевого типа содержит замены IE, 17G и 85A.

34. Антигенсвязывающий белок по п. 33, где антигенсвязывающий белок содержит, кроме подвергнутых замене, последовательности антитела, выбранного из антител AQ, AM, AI и AG, представленных на фигуре 1B (SEQ ID NO: 158 и 160; 142 и 144; 126 и 128 и 118 и 120).

35. Антигенсвязывающий белок по п. 24, где

последовательность VK3|L16 содержит одну или несколько замен, выбранных из 4L, 13L, 76D, 78F, 95R, 97E и 98P.

36. Антигенсвязывающий белок по п. 25, где последовательность VK3|L16 содержит замены 4L, 13L, 76D, 95R, 97E и 98P.

37. Антигенсвязывающий белок по п. 26, где последовательность VK3|L16 содержит одну или несколько замен, выбранных из 4L, 13L, 76D, 95R, 97E и 98P.

38. Антигенсвязывающий белок по п. 29, где последовательность VK3|L16 содержит одну или несколько замен, выбранных из 4L, 13L, 76D, 95R, 97E и 98P.

39. Антигенсвязывающий белок по п. 32, где последовательность VK3|L16 содержит одну или несколько замен, выбранных из 4L, 13L, 76D, 95R, 97E и 98P.

40. Антигенсвязывающий белок по п. 36, где антигенсвязывающий белок, кроме подвергнутых замене, содержит последовательности антитела, выбранного из антител AF и AQ, представленных на фигуре 1B (SEQ ID NO: 114 и 116 и 158 и 160).

41. Антигенсвязывающий белок по п. 24, где последовательность VK3|L6 содержит одну или несколько замен, выбранных из 76D и 95R.

42. Антигенсвязывающий белок по п. 25, где последовательность VK3|L6 содержит замены 76D и 95R.

43. Антигенсвязывающий белок по п. 26, где последовательность VK3|L6 содержит замены 76D и 95R.

44. Антигенсвязывающий белок по п. 29, где последовательность VK3|L6 содержит замены 76D и 95R.

45. Антигенсвязывающий белок по п. 32, где последовательность VK3|L6 содержит замены 76D и 95R.

46. Антигенсвязывающий белок по п. 39, где антигенсвязывающий белок, кроме подвергнутых замене, содержит последовательности антитела AJ, представленного на фигуре 1B (SEQ ID NO: 130 и 132).

47. Антигенсвязывающий белок по п. 24, который содержит последовательность Fc-домена, содержащую одну или несколько замен, выбранных из 253A, 440K и 439E.

48. Антигенсвязывающий белок по п. 25, который содержит последовательность Fc-домена, содержащую одну или несколько замен, выбранных из 253A, 440K и 439E.

49. Антигенсвязывающий белок по п. 42, где антигенсвязывающий белок содержит, кроме подвергнутых замене, последовательности антитела, выбранного из антител BA, AH и AN (SEQ ID NO: 174 и 176; 122 и 124 и 146 и 148).

50. Антигенсвязывающий белок по п. 24, который содержит последовательность Fc-домена, содержащую одну или несколько замен, выбранных из замен 253A, 440K и 439E.

51. Антигенсвязывающий белок по п. 26, который содержит последовательность Fc-домена, содержащую одну или несколько замен, выбранных из замен 253A, 440K и 439E.

52. Антигенсвязывающий белок по п. 29, который содержит последовательность Fc-домена, содержащую одну или несколько замен, выбранных из 253A, 440K и 439E.

53. Антигенсвязывающий белок по п. 32, который содержит последовательность Fc-домена, содержащую одну или несколько замен, выбранных из 253A, 440K и 439E.

54. Антигенсвязывающий белок по п. 35, который содержит последовательность Fc-домена, содержащую одну или несколько замен, выбранных из 253A, 440K и 439E.

55. Антигенсвязывающий белок по п. 37, который содержит последовательность Fc-домена, содержащую одну или несколько замен, выбранных из 253A, 440K и 439E.

56. Антигенсвязывающий белок по п. 38, который содержит последовательность Fc-домена, содержащую одну или несколько замен, выбранных из 253A, 440K и 439E.

57. Антигенсвязывающий белок по п. 39, который содержит последовательность Fc-домена, содержащую одну или несколько замен, выбранных из 253A, 440K и 439E.

58. Антигенсвязывающий белок по п. 41, который содержит последовательность Fc-домена, содержащую одну или несколько замен, выбранных из 253A, 440K и 439E.

59. Антигенсвязывающий белок по п. 42, который содержит последовательность Fc-домена, содержащую одну или несколько

замен, выбранных из 253A, 440K и 439E.

60. Антигенсвязывающий белок по п. 43, который содержит последовательность Fc-домена, содержащую одну или несколько замен, выбранных из 253A, 440K и 439E.

61. Антигенсвязывающий белок по п. 44, который содержит последовательность Fc-домена, содержащую одну или несколько замен, выбранных из 253A, 440K и 439E.

62. Антигенсвязывающий белок по п. 45, который содержит последовательность Fc-домена, содержащую одну или несколько замен, выбранных из 253A, 440K и 439E.

63. Антигенсвязывающий белок по п. 24, который содержит на C-конце Fc-домена аминокислотную последовательность, выбранную из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

64. Антигенсвязывающий белок по п. 26, который содержит на C-конце Fc-домена аминокислотную последовательность, выбранную из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

65. Антигенсвязывающий белок по п. 29, который содержит на C-конце Fc-домена аминокислотную последовательность, выбранную из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

66. Антигенсвязывающий белок по п. 32, который содержит на C-конце Fc-домена аминокислотную последовательность, выбранную из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

67. Антигенсвязывающий белок по п. 35, который содержит на C-конце Fc-домена аминокислотную последовательность, выбранную из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

68. Антигенсвязывающий белок по п. 37, который содержит на C-конце Fc-домена аминокислотную последовательность, выбранную из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

69. Антигенсвязывающий белок по п. 38, который содержит на C-конце Fc-домена аминокислотную последовательность, выбранную из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

70. Антигенсвязывающий белок по п. 39, который содержит на C-конце Fc-домена аминокислотную последовательность, выбранную из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

71. Антигенсвязывающий белок по п. 41, который содержит на C-конце Fc-домена аминокислотную последовательность, выбранную

из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

72. Антигенсвязывающий белок по п. 42, который содержит на C-конце Fc-домена аминокислотную последовательность, выбранную из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

73. Антигенсвязывающий белок по п. 43, который содержит на C-конце Fc-домена аминокислотную последовательность, выбранную из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

74. Антигенсвязывающий белок по п. 44, который содержит на C-конце Fc-домена аминокислотную последовательность, выбранную из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

75. Антигенсвязывающий белок по п. 45, который содержит на C-конце Fc-домена аминокислотную последовательность, выбранную из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

76. Антигенсвязывающий белок по п. 47, который содержит на C-конце Fc-домена аминокислотную последовательность, выбранную из KP, KKP, KKKP (SEQ ID NO:380) и E.

77. Антигенсвязывающий белок, который специфически связывает PCSK9, при этом содержит последовательности тяжелой и легкой цепей полипептида, связывающего PCSK-9, кроме этого, указанный антигенсвязывающий белок содержит группу замен, выбранных из представленных на фигуре 10:

a. T82R, R94S и S95R в тяжелой цепи,

b. S59K, T82R, R94S и S95R в тяжелой цепи,

c. T82R, R94S и S95R в тяжелой цепи и G13L в легкой цепи, и

d. S59K, T82R, R94S и S95R в тяжелой цепи и G13L в легкой цепи; где аминокислоты пронумерованы в соответствии с системой нумерации Aho.

78. Антигенсвязывающий белок по п. 77, где полипептид, связывающий PCSK-9, содержит последовательности тяжелой и легкой цепей антитела AK, представленного на фигуре 1B (SEQ ID NO: 134 и 136).

79. Антигенсвязывающий белок, который специфически связывает PCSK9, при этом содержит последовательность тяжелой цепи (SEQ ID NO: 136) антитела AK, представленного на фигуре 1B, кроме того, указанная тяжелая цепь содержит одну или несколько замен из I253A, S440K или K439E, где аминокислоты пронумерованы

в соответствии с системой нумерации EU.

80. Антигенсвязывающий белок по п. 77, где тяжелая цепь дополнительно содержит одну или несколько замен из I253A, S440K или K439E, где аминокислоты пронумерованы в соответствии с системой нумерации EU.

81. Антигенсвязывающий белок, который специфически связывает PCSK9, при этом содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 352, 353 и 354.

82. Антигенсвязывающий белок по п. 81, дополнительно содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 351 и 367.

83. Антигенсвязывающий белок, который специфически связывает c-fms, при этом содержит последовательности тяжелой и легкой цепей антитела AO, представленного на фигуре 1B (SEQ ID NO: 150 и 152), кроме того, указанный антигенсвязывающий белок содержит группу замен, выбранных из представленных на фигуре 10:

a. T82R, R94S и S95R в тяжелой цепи,

b. S59K, T82R, R94S и S95R в тяжелой цепи,

c. T82R, R94S и S95R в тяжелой цепи и V13L в легкой цепи, и

d. S59K, T82R, R94S и S95R в тяжелой цепи и V13L в легкой цепи; где аминокислоты пронумерованы в соответствии с системой нумерации Aho.

84. Антигенсвязывающий белок, который специфически связывает c-fms, при этом содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 356, 357 и 358.

85. Антигенсвязывающий белок по п. 84, дополнительно содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 355.

86. Антигенсвязывающий белок, который специфически связывает GIPR, при этом содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 359, 361, 362, 364 и 368.

87. Антигенсвязывающий белок по п. 86, дополнительно содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 360, 363, 365 и 367.

88. Антигенсвязывающий белок по п. 24, где:

a. антигенсвязывающий белок содержит замену $440X^{16}$ по

сравнению с исходным антителом, в котором отсутствует замена $440X^{16}$,

b. антигенсвязывающий белок достигает максимальной концентрации в сыворотке после подкожной инъекции быстрее, чем исходное антитело, если антигенсвязывающий белок и исходное антитело вводятся в одной и той же концентрации, и

c. антигенсвязывающий белок достигает максимальной концентрации в сыворотке после подкожной инъекции, которая выше, чем концентрация исходного антитела, если антигенсвязывающий белок и исходное антитело вводятся в одной и той же концентрации.

89. Антигенсвязывающий белок по п. 88, где антигенсвязывающий белок по п. 88 достигает максимальной концентрации в сыворотке в по меньшей мере приблизительно два раза быстрее, чем исходное антитело.

90. Антигенсвязывающий белок по п. 88, где антигенсвязывающий белок по п. 88 достигает максимальной концентрации в сыворотке, на по меньшей мере приблизительно 25% превышающей концентрацию исходного антитела.

91. Антигенсвязывающий белок по п. 88, где исходное антитело представляет собой полипептид, связывающий PCSK-9.

92. Антигенсвязывающий белок по п. 88, где исходное антитело представляет собой антитело АК, представленное на фигуре 1B (SEQ ID NO: 134 и 136).

93. Антигенсвязывающий белок по п. 88, где X^{16} представляет собой K.

94. Антигенсвязывающий белок по п. 89, где X^{16} представляет собой K.

95. Антигенсвязывающий белок по п. 90, где X^{16} представляет собой K.

96. Антигенсвязывающий белок по п. 91, где X^{16} представляет собой K.

97. Антигенсвязывающий белок по п. 92, где X^{16} представляет собой K.

98. Способ получения антигенсвязывающего белка, который достигает более высокой максимальной концентрации в сыворотке,

чем исходное антитело, и достигает максимальной концентрации в сыворотке быстрее, чем исходное антитело, если и то и другое вводят в одной и той же концентрации, при этом включает введение модификации последовательности $440X^{16}$ в исходное антитело, где X^{16} выбран из R, K и H.

99. Способ по п. 98, где антигенсвязывающий белок достигает максимальной концентрации в сыворотке в по меньшей мере два раза быстрее, чем исходное антитело.

100. Способ по п. 98, где X^{16} представляет собой K.

101. Способ по п. 99, где X^{16} представляет собой K.

102. Способ по п. 98, где исходное антитело представляет собой полипептид, связывающий PCSK9.

103. Способ по п. 99, где исходное антитело представляет собой полипептид, связывающий PCSK9.

104. Способ по п. 100, где исходное антитело представляет собой полипептид, связывающий PCSK9.

105. Способ по п. 98, где исходный антигенсвязывающий белок представляет собой антитело AK, представленное на фигуре 1B (SEQ ID NO: 134 и 136).

106. Способ по п. 99, где исходный антигенсвязывающий белок представляет собой антитело AK, представленное на фигуре 1B (SEQ ID NO: 134 и 136).

107. Способ по п. 100, где исходный антигенсвязывающий белок представляет собой антитело AK, представленное на фигуре 1B (SEQ ID NO: 134 и 136).

108. Способ лечения показания, связанного с PCSK9, у пациента, который включает введение антигенсвязывающего белка по п. 81.

109. Способ по п. 108, где показание, связанное с PCSK9, представляет собой гиперхолестеринемию.

110. Способ лечения показания, связанного с PCSK9, у пациента, который включает введение антигенсвязывающего белка по п. 82.

111. Способ по п. 110, где показание, связанное с PCSK9, представляет собой гиперхолестеринемию.

112. Способ лечения показания, связанного с PCSK9, у

пациента, который включает введение антигенсвязывающего белка по п. 88.

113. Способ по п. 112, где показание, связанное с PCSK9, представляет собой гиперхолестеринемию.

По доверенности

Мишень (неофици-альное название)	mAb	Конц. мг/мл	Вязк. сП	Тип HC (включая аллотипы)	Тип LC	Зароды-шевый тип VL	Зароды-шевый тип VH	pI	SEQ ID NO HC	SEQ ID NO LC
Антитело к амилоиду	A	142,2	5,0	IgG1 (f) (R;EM)	Каппа	VK2|A23	VH2|2-26	9,0	168	166
GMCSF (247)	B	139,7	5,6	IgG2	Каппа	VK3|A27	VH1|1-02	8,7	4	2
CGRPR	C	136,6	6,3	IgG2	Лямбда	VL1|1g	VH3|3-15	8,6	180	178
RANKL	D	152,7	6,6	IgG2	Каппа	VK3|A27	VH3|3-23	8,6	172	170
Склеростин (27H6)	E	145,0	6,7	IgG2	Каппа	VK2|O1	VH3|3-48	6,6	8	6
IL-1R1	F	153,9	6,7	IgG2	Каппа	VK6|A10	VH5|5-51	7,4	12	10
Миостатин	G	141,0	6,8	IgG1 (z) (K;EM)	Каппа	VK1|O18	VH3|3-07	8,7	16	14
B7RP1	H	137,5	7,7	IgG2	Каппа	VK1|L15	VH3|3-07	7,7	20	18
Амилоид	I	140,6	8,2	IgG1 (za) (K;DL)	Каппа	VK2|A17	VH2|2-70	8,7	24	22
GMCSF (3.112)	J	156,0	8,2	IgG2	Каппа	VK3|A27	VH1|1-02	8,8	28	26
CGRP (32H7)	K	159,5	8,3	IgG2	Каппа	VK3|A27	VH3|3-33	8,7	32	30
CGRP (3B6.2)	L	161,1	8,4	IgG2	Лямбда	VL3|3l	VH1|1-02	8,6	36	34
PCSK9 (8A3.1)	M	150,0	9,1	IgG2	Каппа	VK2|A19	VH3|3-07	6,7	40	38
PCSK9 (492)	N	150,0	9,2	IgG2	Каппа	VK2|A19	VH3|3-07	6,9	44	42
CGRP	O	155,2	9,6	IgG2	Лямбда	VL1|1b	VH3|3-33	8,8	48	46
Гепцидин	P	147,1	9,9	IgG2	Лямбда	VL3|3r	VH3|3-33	7,3	52	50
TNFR p55)	Q	157,0	10,0	IgG2	Каппа	VK3|A27	VH3|3-23	8,2	56	54
OX40L	R	144,5	10,0	IgG2	Каппа	VK2|A23	VH3|3-33	8,7	60	58
HGF	S	155,8	10,6	IgG2	Каппа	VK3|L16	VH4|4-59	8,1	64	62
GMCSF	T	162,5	11,0	IgG2	Каппа	VK4|B3	VH1|1-02	8,1	68	66
Глюкагон R	V	146,0	12,1	IgG2	Каппа	VK1|A30	VH3|3-33	8,4	72	70
GMCSF (4.381)	U	144,5	12,1	IgG2	Каппа	VK3|A27	VH1|1-02	8,4	76	74

ФИГУРА 1А

Мишень (неофици-альное название)	mAb	Конц. мг/мл	Вязк. сП	Тип HC (включая аллотипы)	Тип LC	Зароды-шевый тип VL	Зароды-шевый тип VH	pI	SEQ ID NO HC	SEQ ID NO LC
Склеростин (13F3)	W	155,0	12,1	IgG2	Каппа	VK1|L19	VH1|1-46	7,8	80	78
CD-22	X	143,7	12,2	IgG1 (f) (R;EM)	Каппа	VK1|O18	VH1|1-69	8,8	84	82
INFgR	Y	154,2	12,2	IgG1 (za) (K;DL)	Каппа	VK3|A27	VH5|5-51	8,8	88	86
Ang2	Z	151,5	12,4	IgG2	Каппа	VK2|A19	VH3|3-48	7,4	92	90
TRAILR2	AA	158,3	12,5	IgG1 (f) (R;EM)	Каппа	VK3|A27	VH4|4-30	8,7	96	94
EGFR	AB	141,7	14,0	IgG2	Каппа	VK1|O18	VH4|4-61	6,8	100	98
IL-4R	AC	145,8	15,2	IgG2	Каппа	VK3|A27	VH3|3-48	8,6	104	102
IL-15	AD	149,0	16,3	IgG1 (f) (R;EM)	Каппа	VK3|A27	VH5|5-51	8,8	108	106
IGF1R	AE	159,2	17,3	IgG1 (za) (K;DL)	Каппа	VK2|A19	VH4|4-04	8,6	112	110
IL-17R	AF	150,9	19,1	IgG2	Каппа	VK3|L16	VH1|1-18	8,6	116	114
Dkk1 (6.37.5)	AG	159,4	19,6	IgG2	Каппа	VK2|A2	VH3|3-33	8,2	120	118
Склеростин	AH	134,8	20,9	IgG2	Каппа	VK1|O2	VH1|1-e	7,4	124	122
TSLP	AI	134,2	21,4	IgG2	Лямбда	VL3|3h	VH3|3-33	7,2	128	126
Dkk1 (11H10)	AJ	145,3	22,5	IgG2	Каппа	VK3|L6	VH3|3-48	8,2	132	130
PCSK9	AK	145,2	22,8	IgG2	Лямбда	VL2|2a2	VH1|1-18	8,1	136	134
GIPR (2G10.006)	AQ	150,0	19,1	IgG1 (z) (K;EM)	Каппа	VK3|L16	VH3|3-33	8,1	160	158
Активин	AL	133,9	29,4	IgG2	Лямбда	VL3|3r	VH1|1-18	7,0	140	138
Склеростин (2B8)	AM	150,0	30,0	IgG2	Лямбда	VL6|6a	VH3|3-33	6,7	144	142
Склеростин	AN	141,4	30,4	IgG2	Каппа	VK1|O2	VH1|1-18	6,8	148	146
c-fms	AO	146,9	32,1	IgG2	Каппа	VK4|B3	VH1|1-18	6,6	152	150
α4β7	AP	154,9	32,7	IgG2	Каппа	VK1|L19	VH1|1-24	6,5	156	154

ФИГУРА 1B

Мишень (неофициальное название)	mAb	SEQ ID NO							
		HC FR1	HC FR2	HC FR3	HC FR4	LC FR1	LC FR2	LC FR3	LC FR4
Антитело к амилоиду	A	280	281	282	283	189	190	191	192
GMCSF (247)	B	300	285	301	276	197	194	198	196
CGRPR	C	316	317	318	287	257	258	259	250
RANKL	D	291	292	293	276	193	194	195	196
Склеростин (27H6)	E	304	292	349	276	246	225	226	188
IL-1R1	F	277	278	279	276	185	186	187	188
Миостатин	G	304	289	346	287	205	206	219	231
B7RP1	H	304	289	305	276	205	229	207	196
Амилоид	I	333	281	334	276	235	236	226	237
GMCSF (3.112)	J	344	285	345	283	193	194	201	196
CGRP (32H7)	K	302	289	338	287	193	194	198	231
CGRP (3B6.2)	L	299	285	339	287	266	267	268	269
PCSK9 (8A3.1)	M	304	289	315	287	227	225	226	188
PCSK9 (492)	N	304	289	314	287	227	225	228	188
CGRP	O	302	289	306	287	254	255	256	250
Гепцидин	P	302	289	303	283	263	264	265	250
TNFR p55)	Q	291	292	293	276	193	199	198	196
OX40L	R	302	289	303	276	189	190	213	214
HGF	S	273	274	275	276	181	182	183	184
GMCSF	T	299	285	301	276	215	211	216	217
Глюкагон R	V	302	289	310	287	205	222	223	188
GMCSF (4.381)	U	299	285	301	276	193	202	203	204

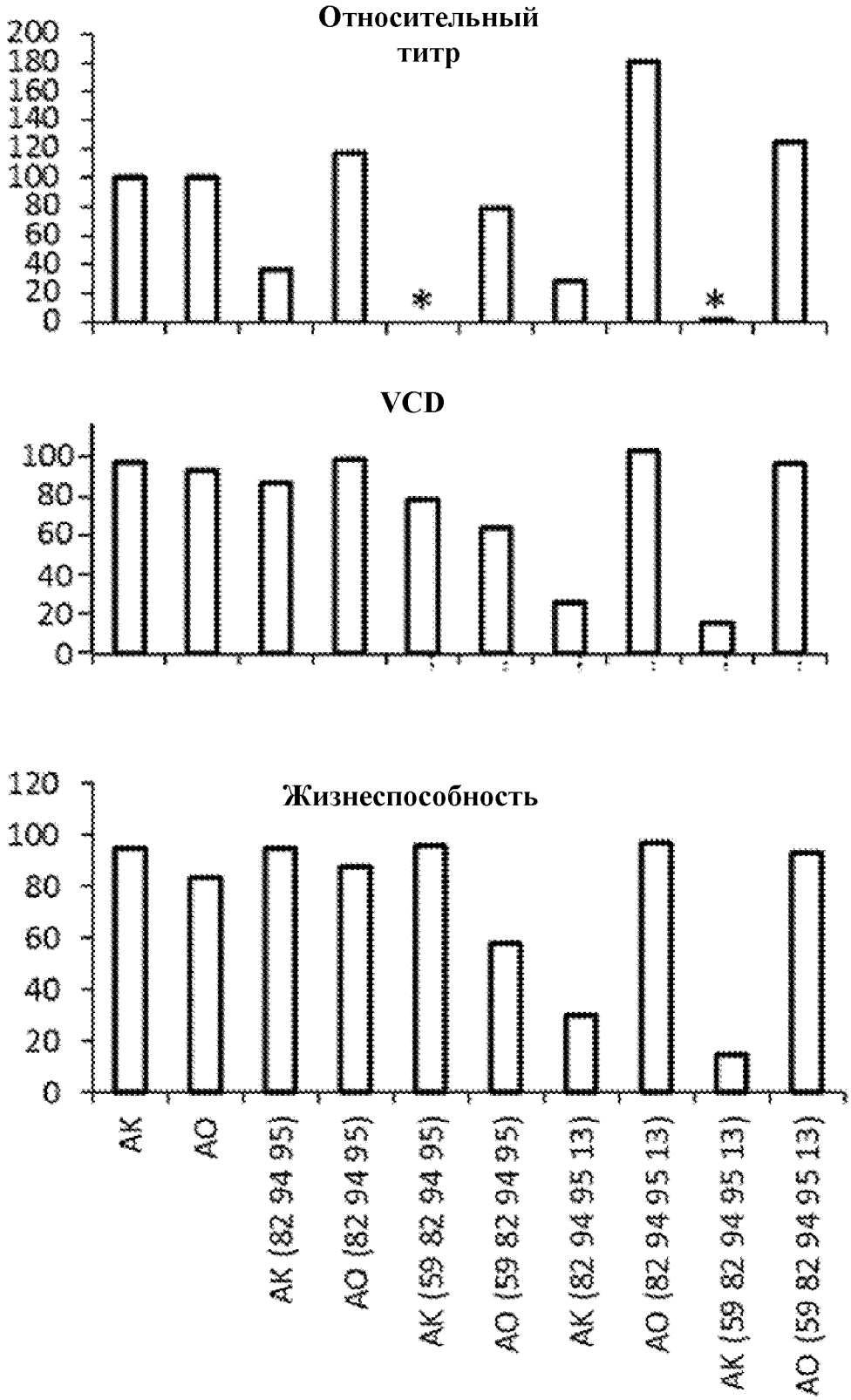
ФИГУРА 1C

Мишень (неофициальное название)	mAb	SEQ ID NO							
		HC FR1	HC FR2	HC FR3	HC FR4	LC FR1	LC FR2	LC FR3	LC FR4
Склеростин (13F3)	W	347	285	348	276	208	245	207	214
CD-22	X	307	308	309	287	218	206	219	220
INFγR	Y	329	330	331	332	193	194	198	214
Ang2	Z	326	292	305	276	227	225	226	231
TRAILR2	AA	319	320	321	287	193	200	198	196
EGFR	AB	335	336	337	283	205	206	221	188
IL-4R	AC	304	292	305	276	193	194	198	196
IL-15	AD	322	323	324	276	193	194	198	230
IGF1R	AE	311	312	313	283	224	225	226	196
IL-17R	AF	299	285	328	276	181	232	233	188
Dkk1 (6.37.5)	AG	302	289	341	276	240	241	242	243
Склеростин	AH	294	285	295	276	205	206	207	196
TSLP	AI	288	289	290	283	251	252	253	250
Dkk1 (11H10)	AJ	340	292	305	287	238	194	239	231
PCSK9	AK	284	285	286	287	247	248	249	250
GIPR (2G10.006)	AQ	302	342	303	276	181	194	234	188
Активин	AL	299	285	325	283	260	261	262	250
Склеростин (2B8)	AM	302	289	303	287	270	271	272	250
Склеростин	AN	327	285	328	287	205	206	207	188
c-fms	AO	299	285	328	276	210	211	212	214
α4β7	AP	296	297	298	276	208	206	209	196
c-kit	BA	299	285	295	276	210	211	212	188

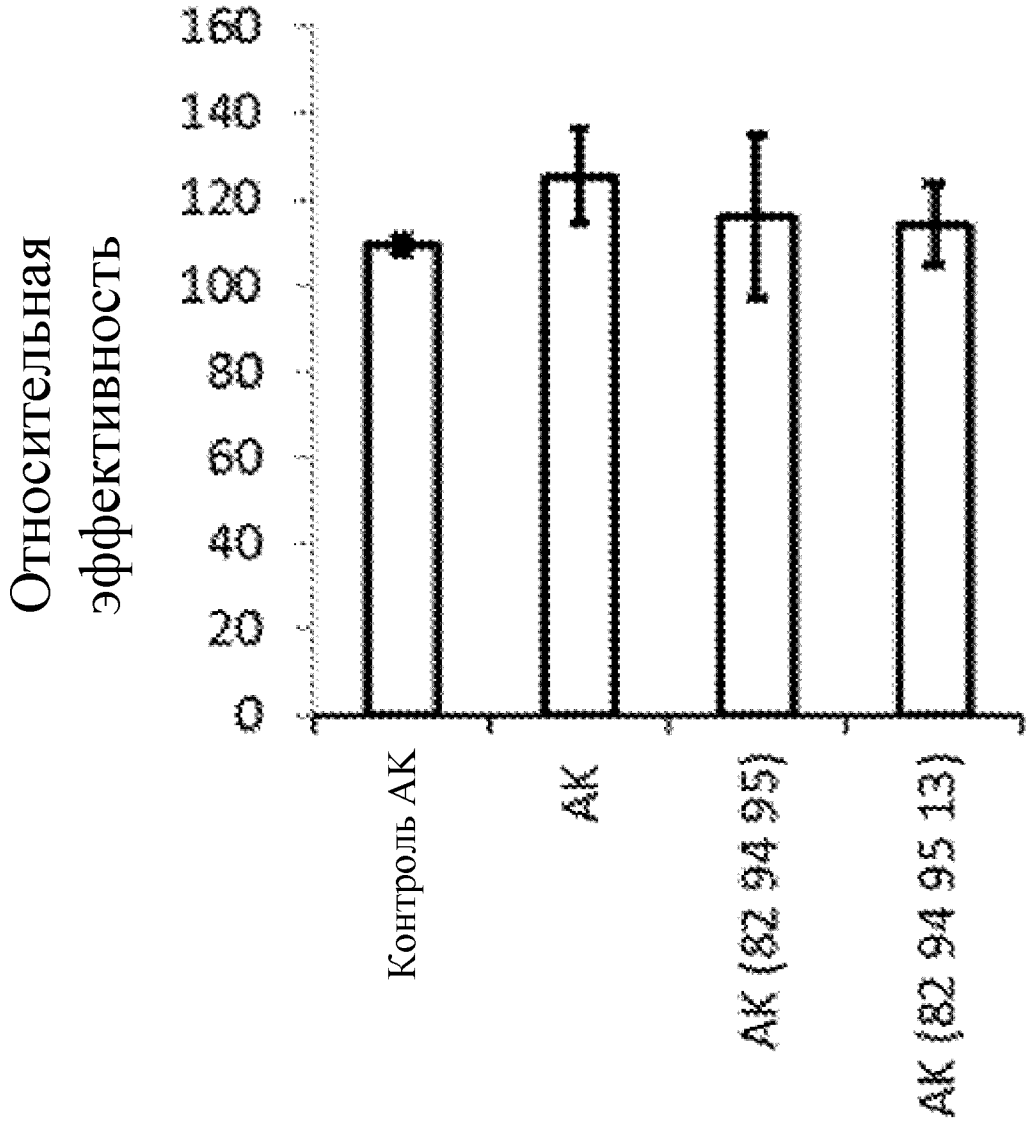
ФИГУРА 1D

Цепь	Подсемейство, высокая вязкость	Подсемейство, низкая вязкость	p-значение	Остатки в подсемействе с высокой вязкостью, положения согласно нумерации Aho, остатки в подсемействе с низкой вязкостью				
				FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3
Тяж.	VH1|1-18	VH1|1-02	0,0002		S33G, G40Y, S42H		S59N, Y61N, N65S, N67G,	T82R, T86I, R94S, S95R
Тяж.	VH3|3-33	VH3|3-07	0,076	Q1E, R17G	G40W, M41_, H42S		V57S/Q, W/S59K/R, Y60Q, N67E	S85A
Легк.	VK3|L16	VK3|A27	0,031	M4L, V13L	_33S		D58G	A76D, S95R, Q97E, S98P

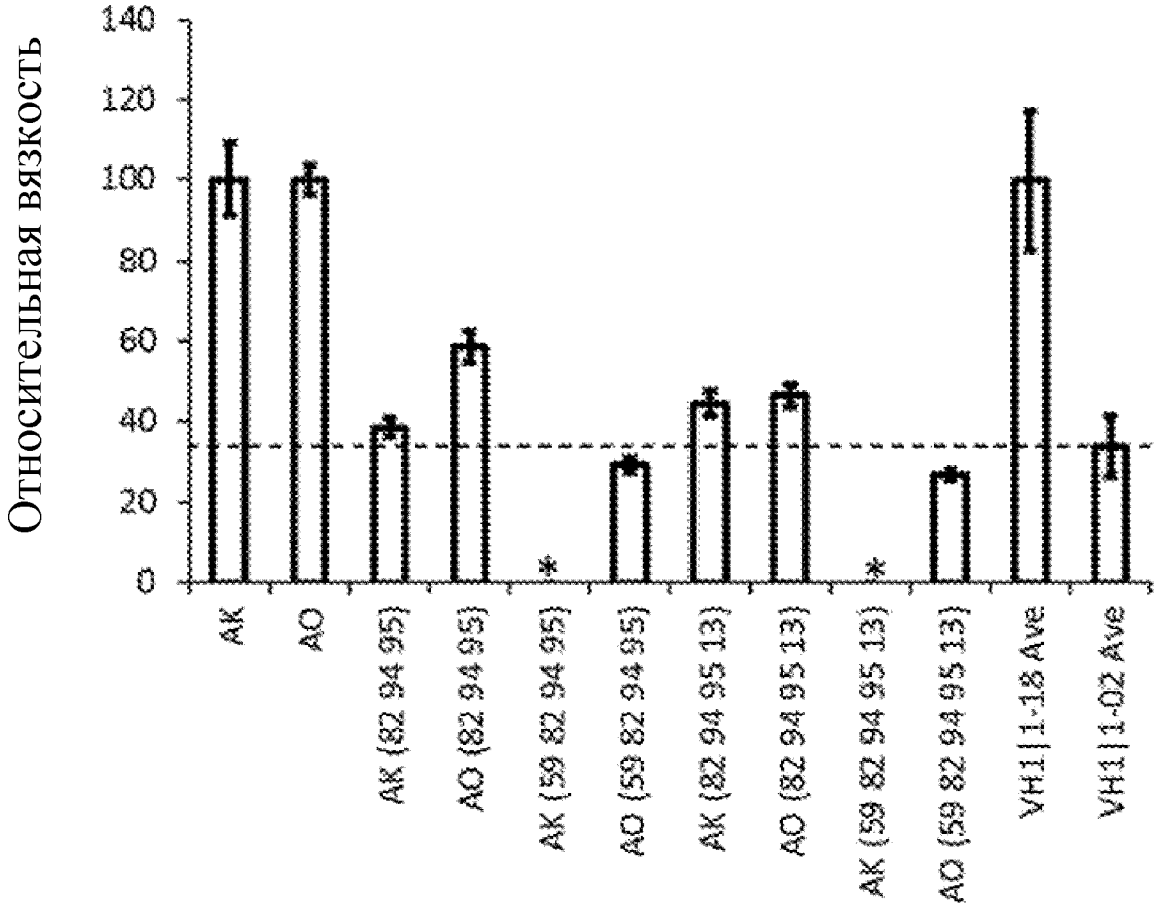
ФИГУРА 2


Относительный титр
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
*
*
VCD
100
80
60
40
20
0
Жизнеспособность
120
100
80
60
40
20
0
АК
АО
АК (82 94 95)
АО (82 94 95)
АК (59 82 94 95)
АО (59 82 94 95)
АК (82 94 95 13)
АО (82 94 95 13)
АК (59 82 94 95 13)
АО (59 82 94 95 13)

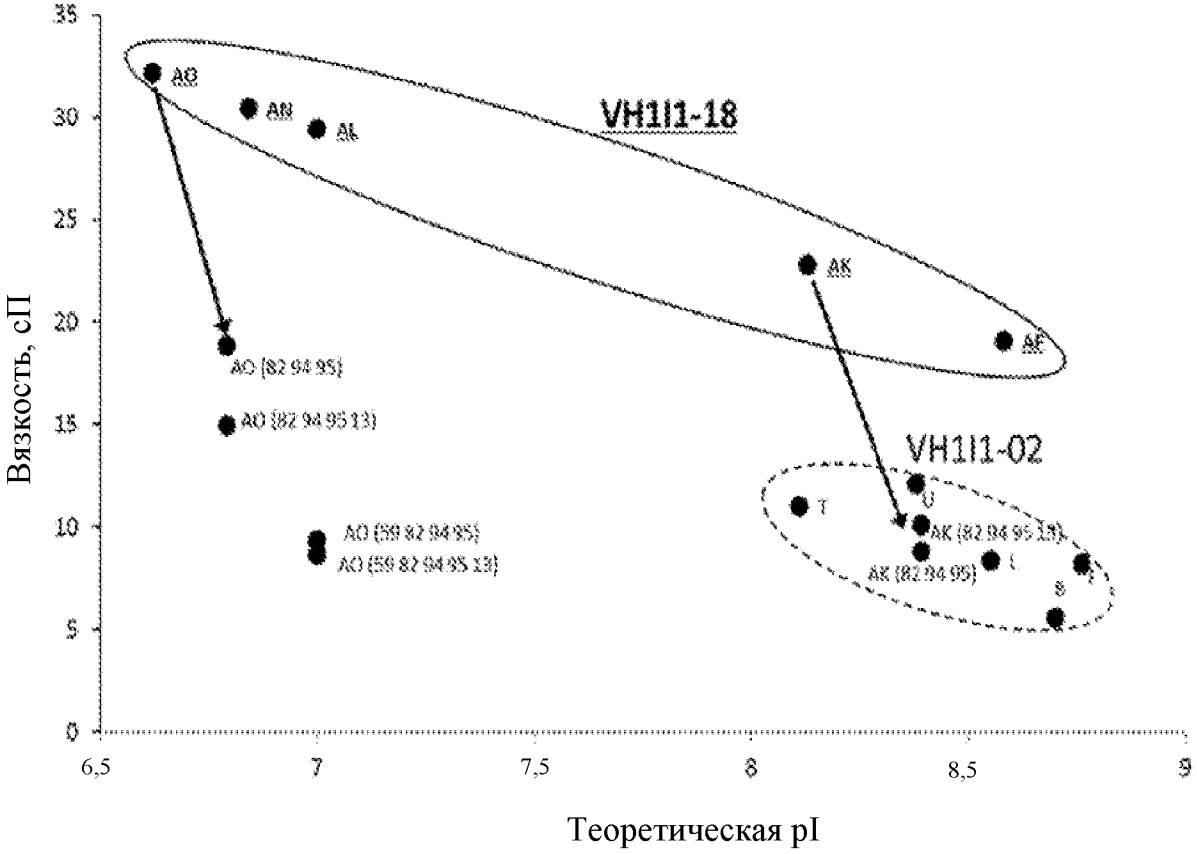
ФИГУРА 3


Относительная эффективность
160
140
120
100
80
60
40
20
0
Контроль АК
АК
АК (82 94 95)
АК (82 94 95 13)

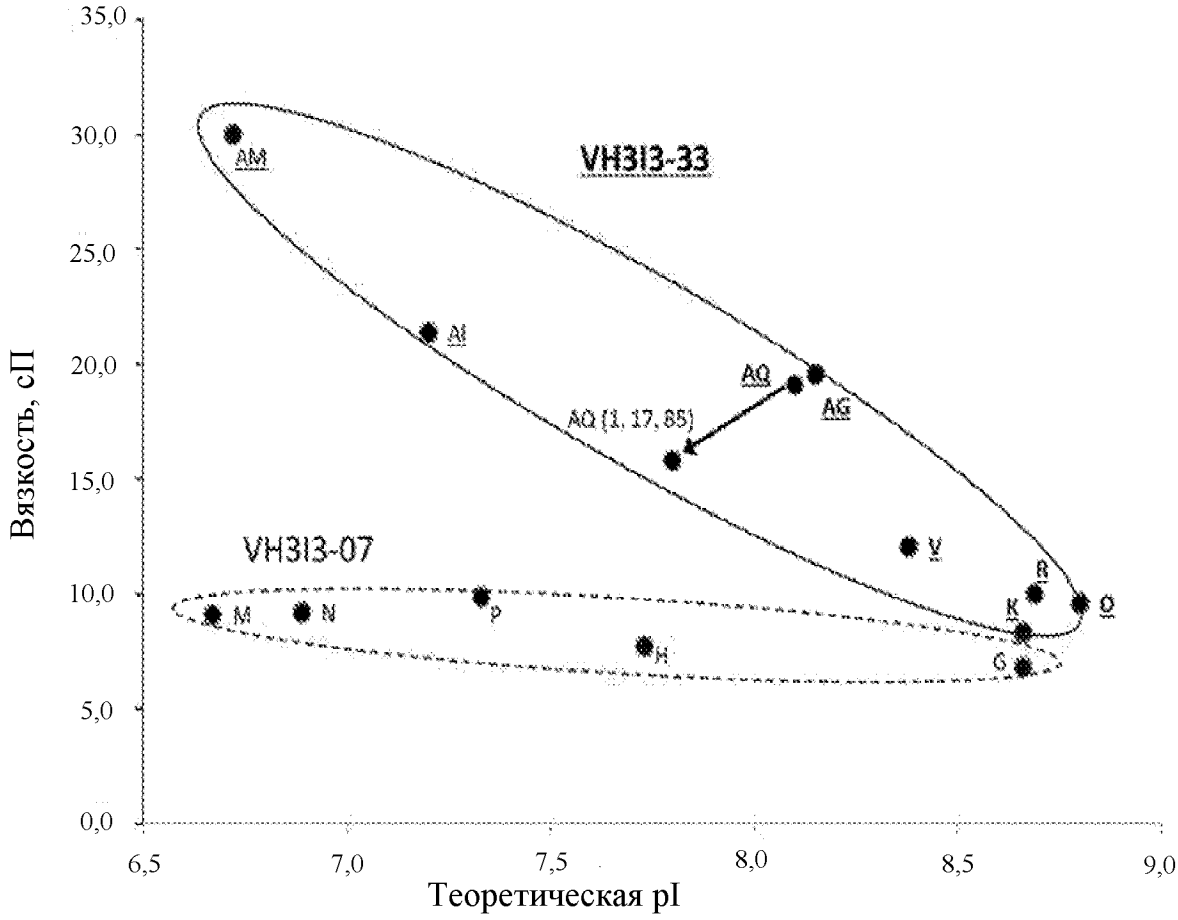
ФИГУРА 4


Относительная вязкость
140
120
100
80
60
40
20
0
AK
AO
AK (82 94 95)
AO (82 94 95)
AK (59 82 94 95)
AO (59 82 94 95)
AK (82 94 95 13)
AO (82 94 95 13)
AK (59 82 94 95 13)
AO (59 82 94 95 13)
VH1|1-18 Ave
VH1|1-02 Ave

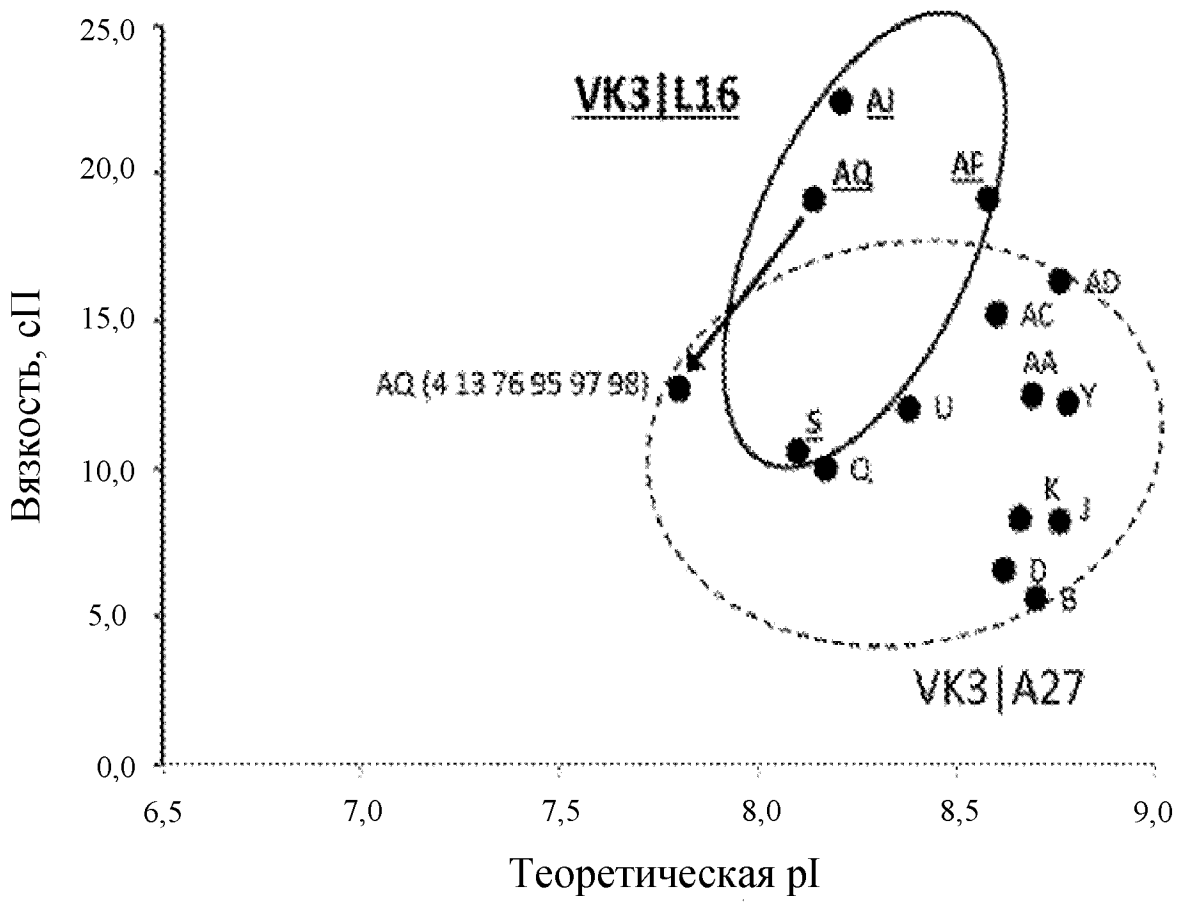
ФИГУРА 5


VH1I1-18
VH1I1-02
AO
AN
AL
AK
AF
AO (82 94 95)
AO (82 94 95 13)
AO (59 82 94 95)
AO (59 82 94 95 13)
T
U
AK (82 94 95 13)
AK (82 94 95)
S
Вязкость, сП
Теоретическая pI
35
30
25
20
15
10
5
0
6,5
7
7,5
8
8,5
9

ФИГУРА 6


35,0
30,0
25,0
20,0
15,0
10,0
5,0
0,0
Вязкость, сП
6,5
7,0
7,5
8,0
8,5
9,0
Теоретическая pI
VH3I3-33
VH3I3-07
AM
AN
AQ
AG
AQ (1, 17, 85)
V
R
K
O
G
M
N
P
H

ФИГУРА 7


VK3|L16
AJ
AQ
AF
AD
AC
AA
Y
AQ (4 13 76 95 97 98)
U
S
Q
K
J
D
B
VK3|A27
25,0
20,0
15,0
10,0
5,0
0,0
6,5
7,0
7,5
8,0
8,5
9,0
Вязкость, сП
Теоретическая pI

ФИГУРА 8

Общие параметры последовательностей VH1|1-18 и VH1|1-02					CDR1			CDR2					FR3								
					32	33	35	52	53	54	55	57	67	68	69	70	71	72	73	74	75
					31	33	35	52	a	53	54	56	66	67	68	69	70	71	72	73	74
					31	33	35	52	a	53	54	56	66	67	68	69	70	71	72	73	74
mAb	**Вязк., cП**	**pI**	**VL**	**VH1**	33	40	42	59	60	61	65	67	77	78	79	80	81	82	83	84	85
VBase				VH1|1-02	G	Y	H	N	P	N	S	G	R	V	T	M	T	R	D	T	S
B	5,6	8,7	VK3|A27	VH1|1-02	G	Y	H	N	P	N	S	G	R	V	T	M	T	R	D	T	S
J	8,2	8,8	VK3|A27	VH1|1-02	G	Y	H	N	P	N	S	G	R	V	T	M	T	R	D	T	S
L	8,4	8,6	VL3|3|	VH1|1-02	G	Y	H	N	P	N	S	G	R	V	T	M	T	R	D	T	S
T	11,0	8,1	VK4|B3	VH1|1-02	G	Y	H	N	P	N	S	G	R	V	T	M	T	R	D	T	S
U	12,1	8,4	VK3|A27	VH1|1-02	G	Y	H	N	P	N	S	G	R	V	T	M	T	R	D	T	S
AF	19,1	8,6	VK3|L16	VH1|1-18	R	G	S	S	T	Y	S	N	R	V	T	M	T	T	D	T	S
AK	22,8	8,1	VL2|2a2	VH1|1-18	S	G	S	S	F	Y	N	N	R	G	T	M	T	T	D	P	S
AL	29,4	7,0	VL3|3r	VH1|1-18	S	G	S	I	P	Y	N	N	R	V	T	M	T	T	D	T	S
AN	30,4	6,8	VK1|O2	VH1|1-18	D	N	H	N	P	N	S	G	R	V	T	M	T	T	D	T	S
AO	32,1	6,6	VK4|B3	VH1|1-18	S	G	S	S	A	Y	N	N	R	V	T	M	T	T	D	T	S
Vbase				VH1|1-18	S	G	S	S	A	Y	N	N	R	V	T	M	T	T	D	T	S
p-значен.	0,0002	0,03																			

FR3																								VH	VL	Схема
76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98		52	12	EU
75	76	77	78	79	80	81	82	a	b	c	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94		50	13	Kabat
75	76	77	78	79	80	81	82	a	b	c	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94		52	13	Chothia
86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108		59	13	Aho
I	S	T	A	Y	M	E	L	S	R	L	R	S	D	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R				
I	S	T	A	Y	M	E	L	S	R	L	R	S	D	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R		N	L	
I	S	T	A	S	M	E	L	S	R	L	R	S	D	D	T	A	V	Y	F	C	A	R		N	L	
I	S	T	A	Y	M	E	L	S	R	L	R	S	D	D	T	A	V	Y	F	C	A	R		N	V	
I	S	T	A	Y	M	E	L	S	R	L	R	S	D	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R		N	V	
I	S	T	A	Y	M	E	L	S	R	L	R	S	D	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R		N	L	
T	S	T	A	Y	M	E	L	R	S	L	R	S	D	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R		S	V	
T	S	T	A	Y	M	E	L	R	S	L	R	S	D	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R		S	G	
T	S	T	A	Y	M	E	L	R	S	L	R	S	D	D	T	A	V	Y	F	C	A	R		I	V	
T	S	T	A	Y	M	E	L	R	S	L	R	S	D	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R		N	A	
T	S	T	A	Y	M	E	L	R	S	L	R	S	D	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R		S	V	
T	S	T	A	Y	M	E	L	R	S	L	R	S	D	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R				

ФИГУРА 9

Обозначения мутантов	Мутации тяжелой цепи	Мутации легкой цепи
AK	AK_HC	AK_LC
AK (82 94 95)	AK_HC: (T82R, R94S, S95R)	AK_LC
AK (59 82 94 95)	AK_HC: (S59K, T82R, R94S, S95R)	AK_LC
AK (82 94 95 13)	AK_HC: (T82R, R94S, S95R)	AK_LC: (G13L)
AK (59 82 94 95 13)	AK_HC: (S59K, T82R, R94S, S95R)	AK_LC: (G13L)
AO	AO_HC	AO_LC
AO (82 94 95)	AO_HC: (T82R, R94S, S95R)	AO_LC
AO (59 82 94 95)	AO_HC: (S59K, T82R, R94S, S95R)	AO_LC
AO (82 94 95 13)	AO_HC: (T82R, R94S, S95R)	AO_LC: (V13L)
AO (59 82 94 95 13)	AO_HC: (S59K, T82R, R94S, S95R)	AO_LC: (V13L)

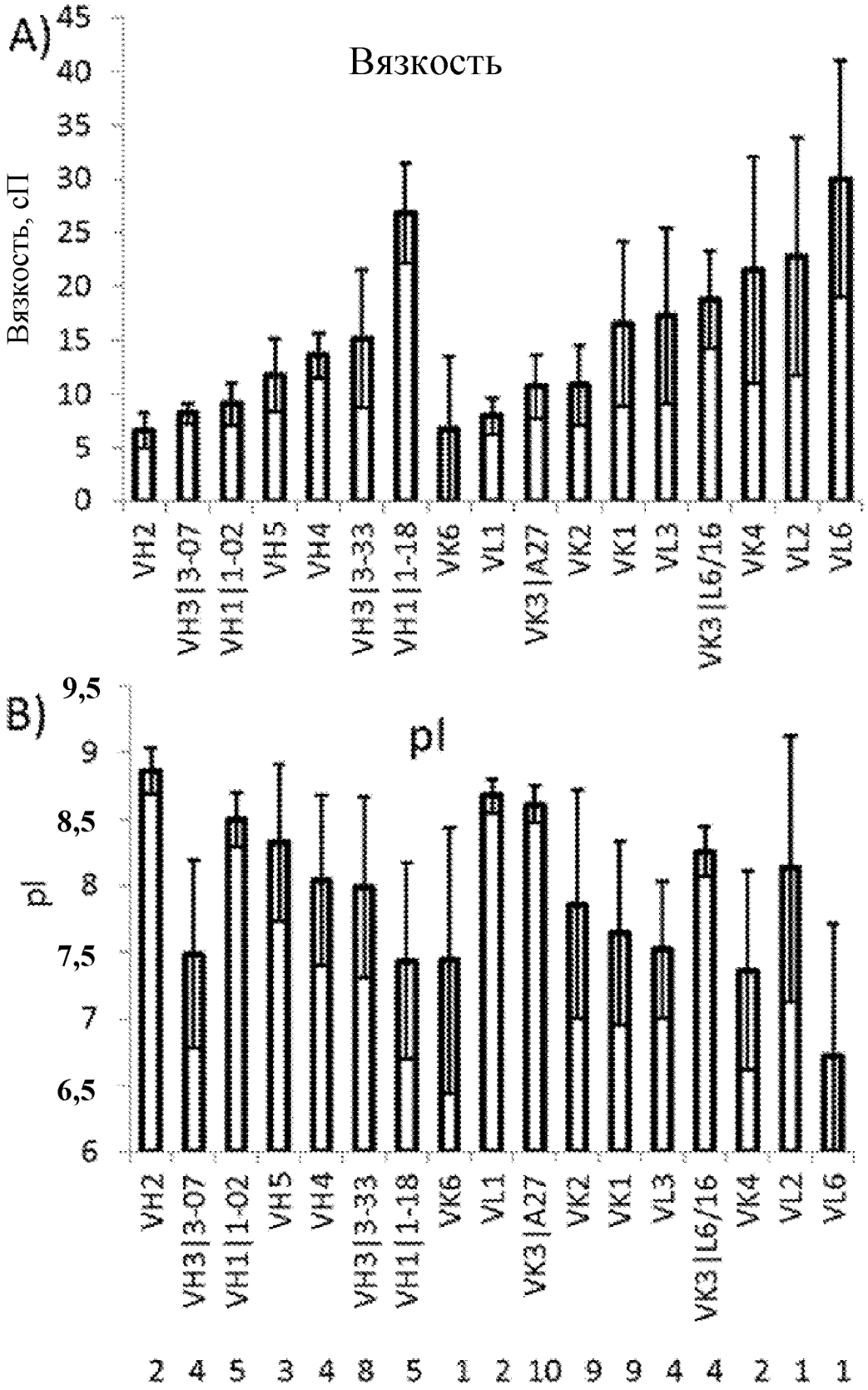
ФИГУРА 10

Общие параметры последовательностей VH3|3-07 и VH3|3-33					FR1		CDR1			CDR2				FR3	Схема
					1	16	33	34	35	50	52	53	57	75	EU
					1	16	33	34	35	50	52	52a	56	74	Kabat
					1	16	33	34	35	50	52	52a	56	74	Chothia
mAb	Вязк., сП	pI	VL	VH3	1	17	40	41	42	57	59	60	67	85	Aho
VBase				VH3|3-07	E	G	W	M	S	N	K	Q	E	A	
G	6,8	8,7	VK1|O18	VH3|3-07	E	G	W		N	Q	R	L	A	A	
H	7,7	7,7	VK1|L15	VH3|3-07	E	G	W		S	Y	K	Q	E	A	
K	8,3	8,7	VK3|A27	VH3|3-33	Q	R	G	M	H	V	W	Y	N	S	
M	9,1	6,7	VK2|A19	VH3|3-07	E	G	W		S	S	K	Q	E	A	
N	9,2	6,9	VK2|A19	VH3|3-07	E	G	W		S	S	K	Q	E	A	
O	9,6	8,8	VL1|1b	VH3|3-33	Q	R	G	M	H	V	S	F	I	S	
P	9,9	7,3	VL3|3r	VH3|3-33	Q	R	G	M	H	V	W	Y	N	S	
R	10,0	8,7	VK2|A23	VH3|3-33	Q	R	G	M	H	V	W	Y	N	S	
V	12,1	8,4	VK1|A30	VH3|3-33	Q	R	G	M	H	V	W	Y	N	S	
AG	19,6	8,2	VK2|A2	VH3|3-33	Q	R	G	M	H	V	S	Y	D	A	
AI	21,4	7,2	VL3|3h	VH3|3-33	Q	R	G	M	H	V	W	Y	N	S	
AQ	19,1	8,1	VK3|L16	VH3|3-33	Q	R	G	M	H	A	W	F	D	S	
AM	30,0	6,7	VL6|6a	VH3|3-33	Q	R	A	M	H	V	W	Y	N	S	
VBase				VH3|3-33	Q	R	G	M	H	V	W	Y	N	S	
p-значен.	0,076	0,300													

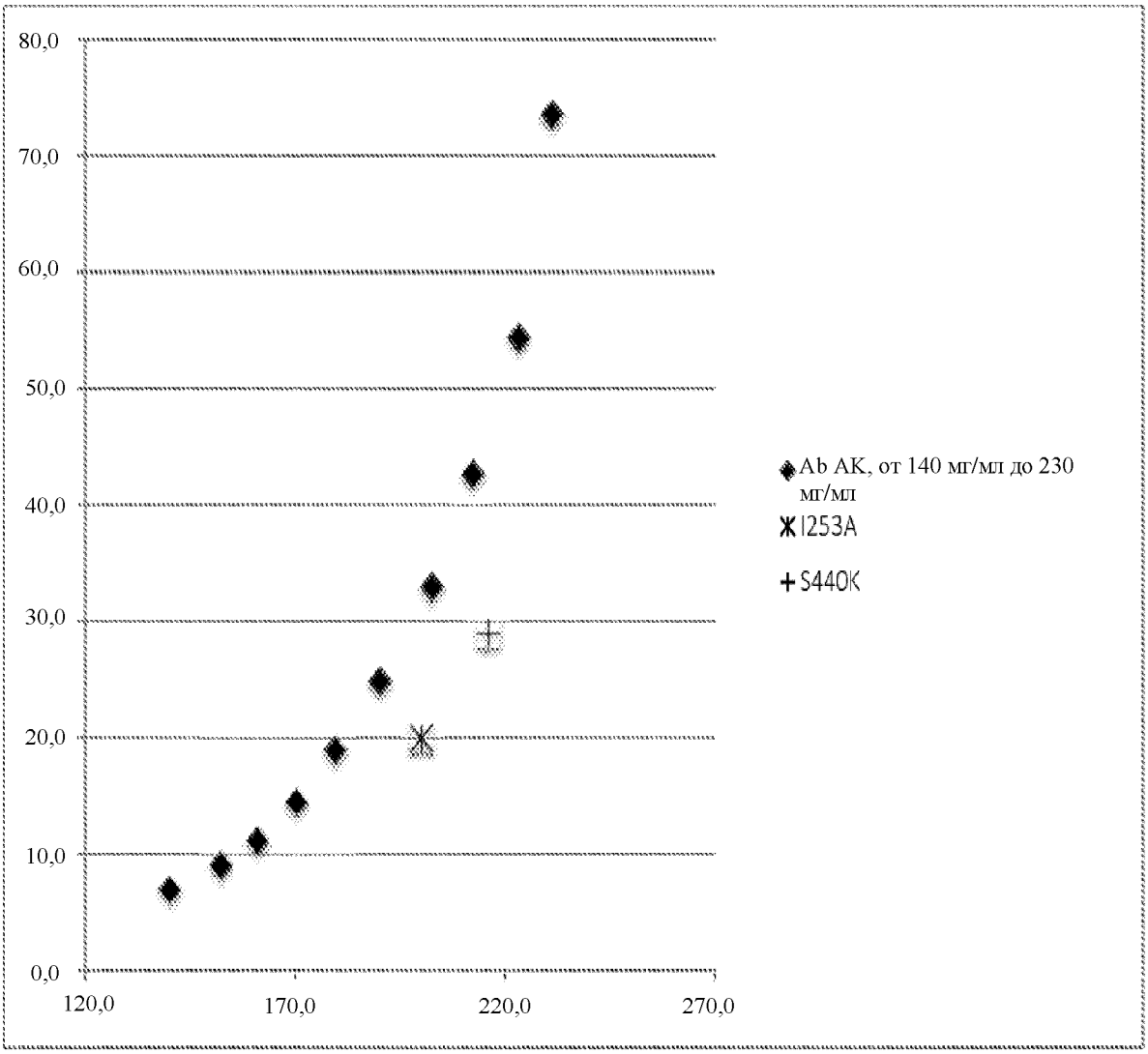
ФИГУРА 11

Общие параметры последовательностей VK3|A27 and VK3|L					FR1		CDR1		CDR2	FR3				Схема
					4	12	31	33	51	66	85	87	88	EU
					4	12	31	33	51	65	82b	83	84	Kabat
					4	12	31	33	51	65	82b	83	84	Chothia
mAb	Вязк., сП	pI	VH	VK3	4	13	33	40	58	76	95	97	98	Aho
VBase				VK3|A27	L	L	S	Y	G	D	R	E	P	
B	5,6	8,7	VH1|1-02	VK3|A27	L	L	S	Y	G	D	R	E	P	
D	6,6	8,6	VH3|3-23	VK3|A27	L	L	G	Y	G	D	R	E	P	
J	8,2	8,8	VH1|1-02	VK3|A27	L	L	S	Y	G	D	R	E	P	
K	8,3	8,7	VH3|3-33	VK3|A27	L	L	S	Y	G	D	R	E	P	
Q	10,0	8,2	VH3|3-23	VK3|A27	L	L	S	Y	G	D	R	E	P	
S	10,6	8,1	VH4|4-59	**VK3|L16**	**M**	**V**	**-**	**N**	**G**	**A**	**S**	**Q**	**S**	
U	12,1	8,4	VH1|1-02	VK3|A27	L	L	N	Y	G	D	R	E	P	
Y	12,2	8,8	VH5|5-51	VK3|A27	L	L	S	Y	G	D	R	E	P	
AA	12,5	8,7	VH4|4-30	VK3|A27	L	L	R	Y	G	D	R	E	P	
AC	15,2	8,6	VH3|3-48	VK3|A27	L	L	N	Y	G	D	R	E	P	
AD	16,3	8,8	VH5|5-51	VK3|A27	L	L	S	Y	G	D	R	E	P	
AF	19,1	8,6	VH1|1-18	**VK3|L16**	**M**	**V**	**-**	**N**	**D**	**A**	**S**	**Q**	**S**	
AJ	22,5	8,2	VH3|3-48	**VK3|L6**	**L**	**L**	**-**	**Y**	**D**	**A**	**S**	**E**	**P**	
AQ	19,1	8,1	VH3|3-33	**VK3|L16**	**M**	**V**	**-**	**N**	**G**	**A**	**S**	**Q**	**S**	
Vbase				**VK3|L16**	**M**	**V**	**-**	**N**	**G**	**A**	**S**	**Q**	**S**	
p-значен.	0,007	0,011												

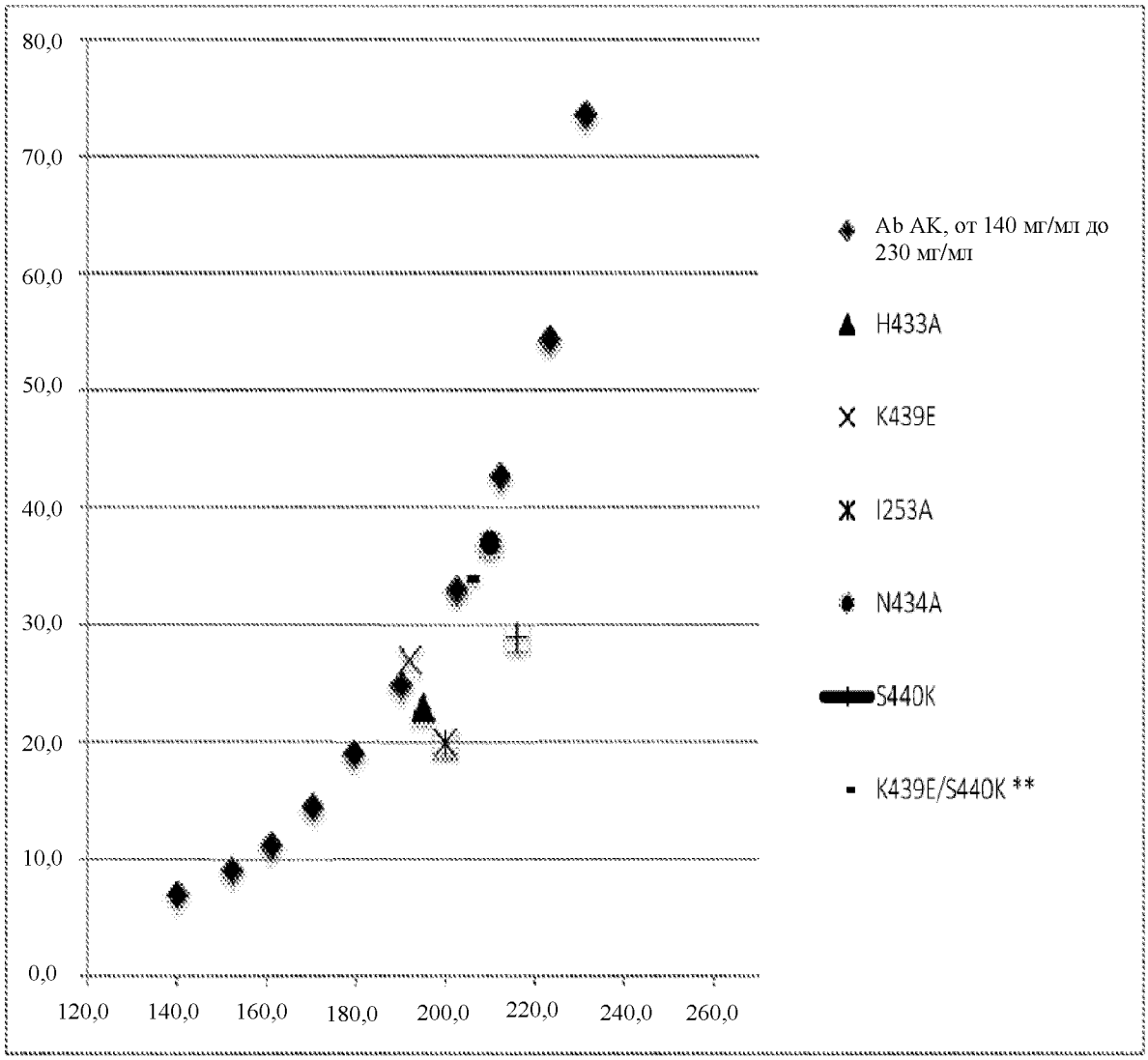
ФИГУРА 12


A)
Вязкость
Вязкость, сП
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
VH2
VH3|3-07
VH1|1-02
VH5
VH4
VH3|3-33
VH1|1-18
VK6
VL1
VK3|A27
VK2
VK1
VL3
VK3|L6/16
VK4
VL2
VL6
B)
pI
pI
9,5
9
8,5
8
7,5
7
6,5
6
VH2
VH3|3-07
VH1|1-02
VH5
VH4
VH3|3-33
VH1|1-18
VK6
VL1
VK3|A27
VK2
VK1
VL3
VK3|L6/16
VK4
VL2
VL6
2 4 5 3 4 8 5 1 2 10 9 9 4 4 2 1 1

ФИГУРА 13


80,0
70,0
60,0
50,0
40,0
30,0
20,0
10,0
0,0
120,0
170,0
220,0
270,0
Ab AK, от 140 мг/мл до 230 мг/мл
I253A
S440K

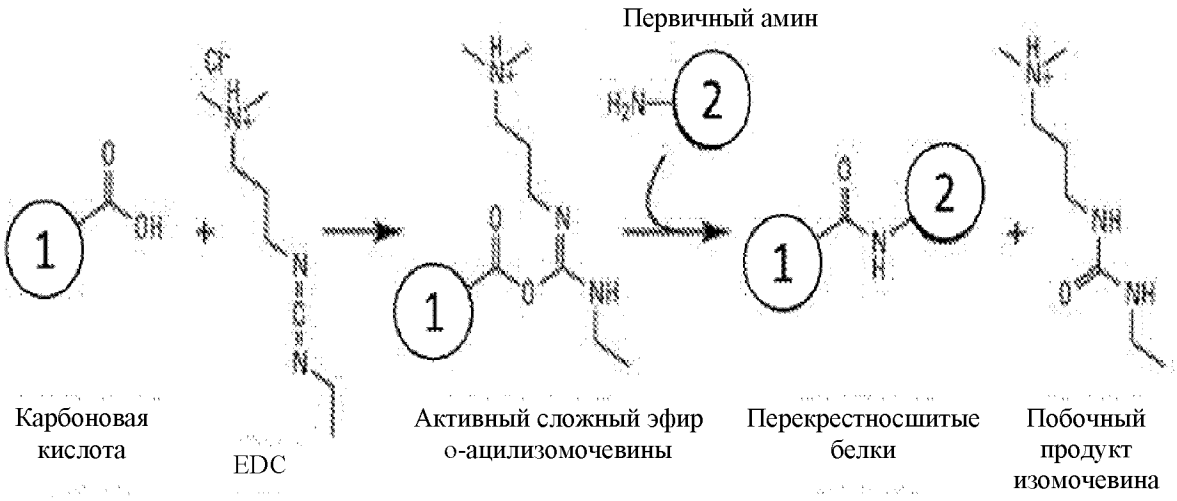
ФИГУРА 14А


80,0
70,0
60,0
50,0
40,0
30,0
20,0
10,0
0,0
120,0
140,0
160,0
180,0
200,0
220,0
240,0
260,0
Ab AK, от 140 мг/мл до 230 мг/мл
H433A
K439E
I253A
N434A
S440K
K439E/S440K **

ФИГУРА 14B

Образец	Вязкость (сП) при 1000 c^{-1} при 25°C	Относительная вязкость
Антитело АК	43,7	100%
Fab-мутант	25,6	59%
Fc-мутант	34,8	80%
Двойной мутант	22,6	52%

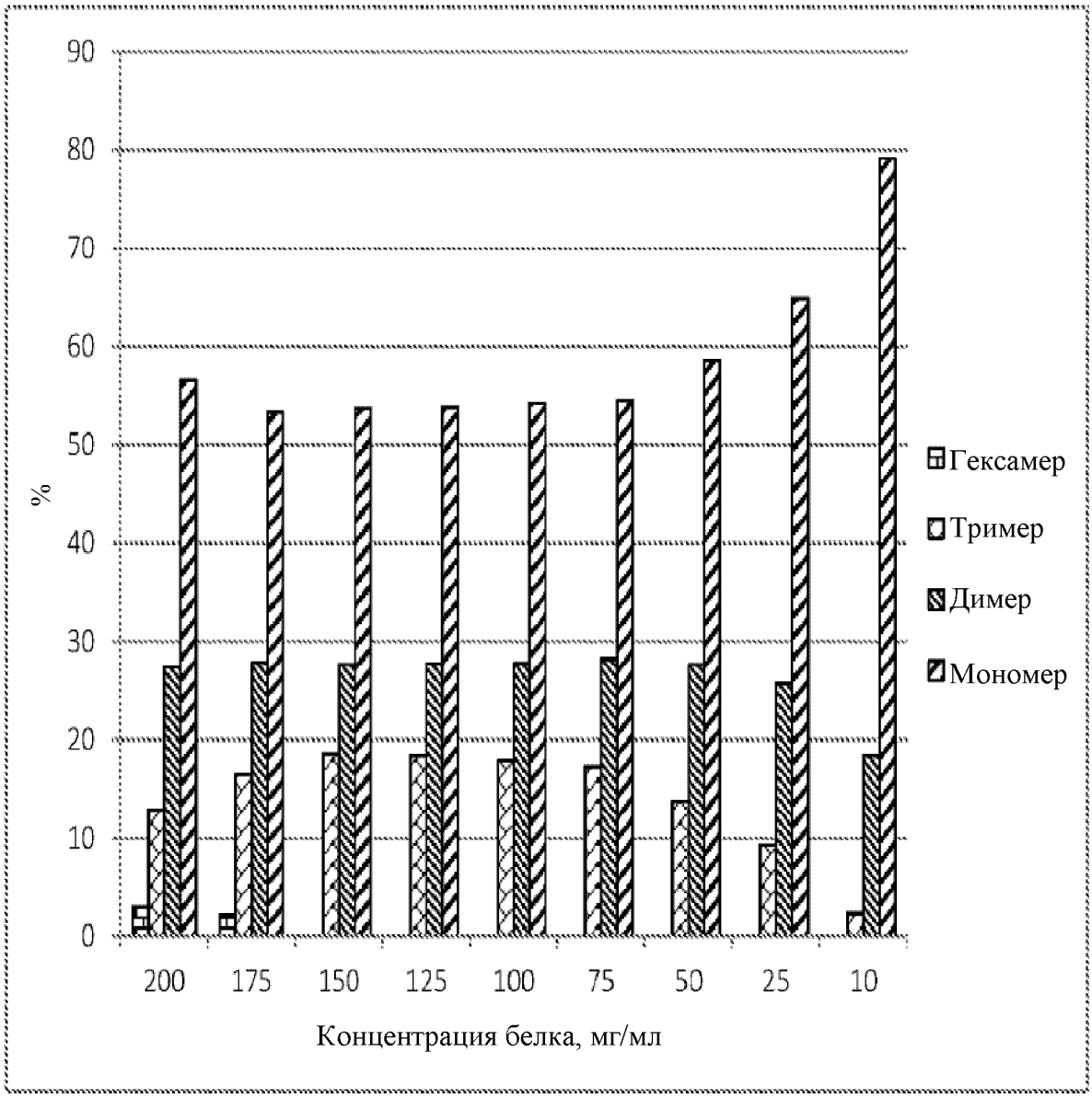
ФИГУРА 15


Первичный амин
Карбоновая кислота
EDC
Активный сложный эфир о-ацилизомочевины
Перекрестносшитые белки
Побочный продукт изомочевина

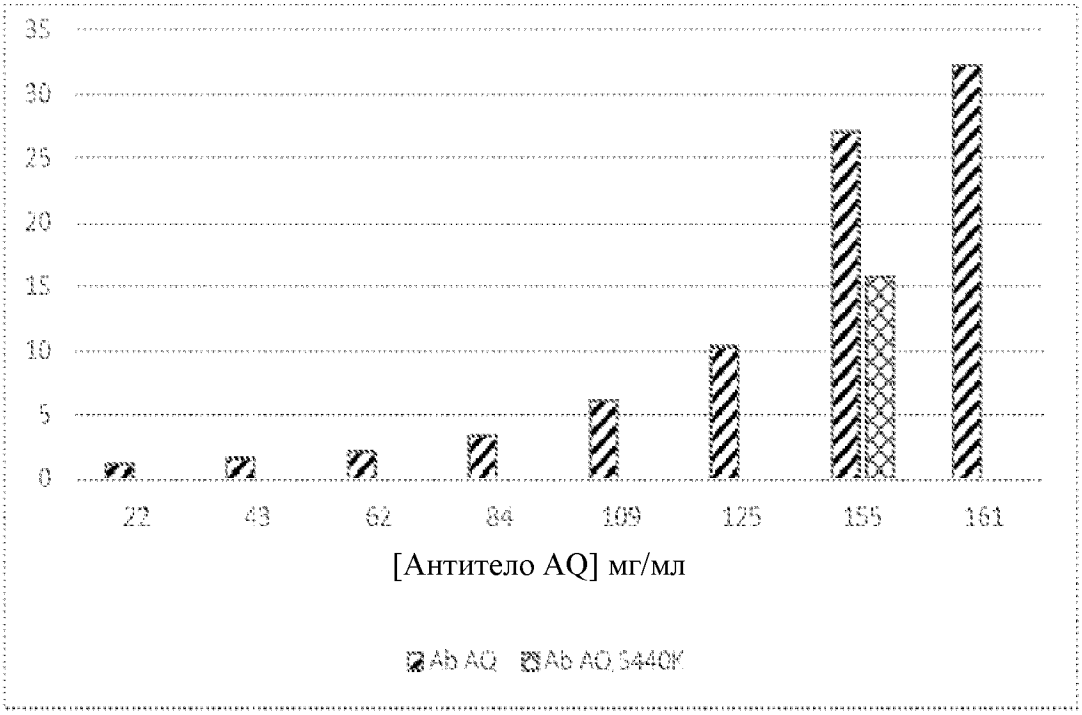
ФИГУРА 16

Белок	Мишень	Мономер	Димер	Другие	Вязкость при 150 мг/мл при 25°C
ASA1		Да	Да	Нет	~ 2-4 сП в A5
ASA2		Да	Да	Нет	~ 2-4 сП в A5
Ab BA	C-kit	Да	Да	Да	~ 50 сП в A52Su
Ab AH	Склеростин	Да	Да	Да	~ 22 сП в A52Su
Ab AN	Склеростин	Да	Да	Да	~ 30 сП в A52Su

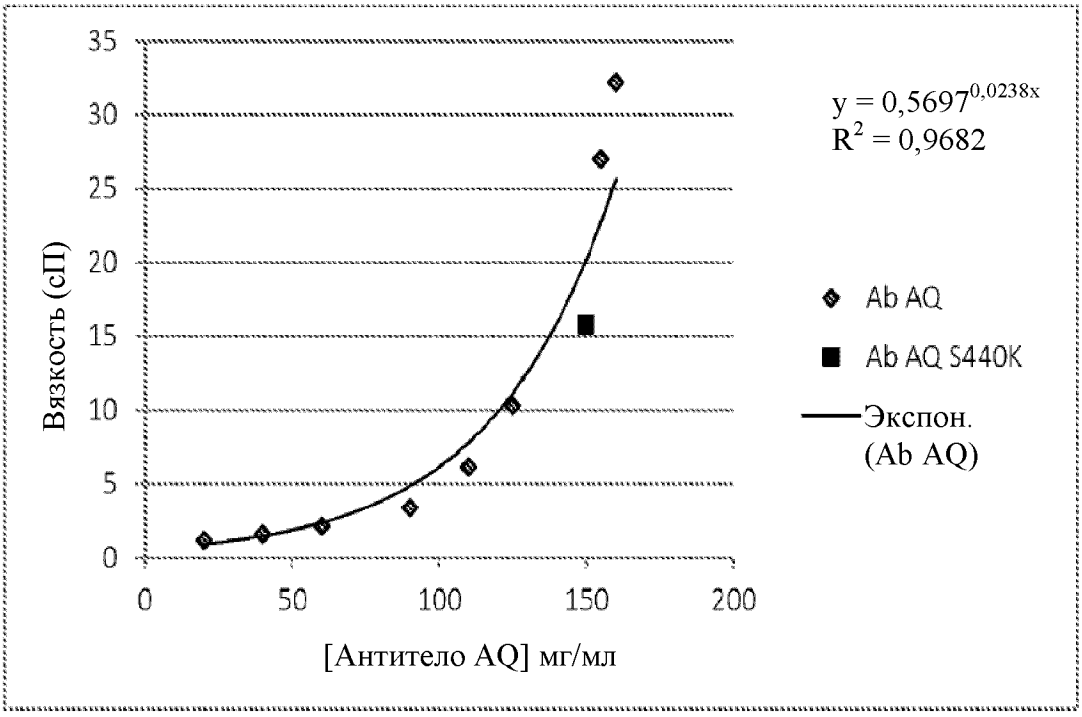
ФИГУРА 17


90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
%
200
175
150
125
100
75
50
25
10
Концентрация белка, мг/мл
Гексамер
Тример
Димер
Мономер

ФИГУРА 18



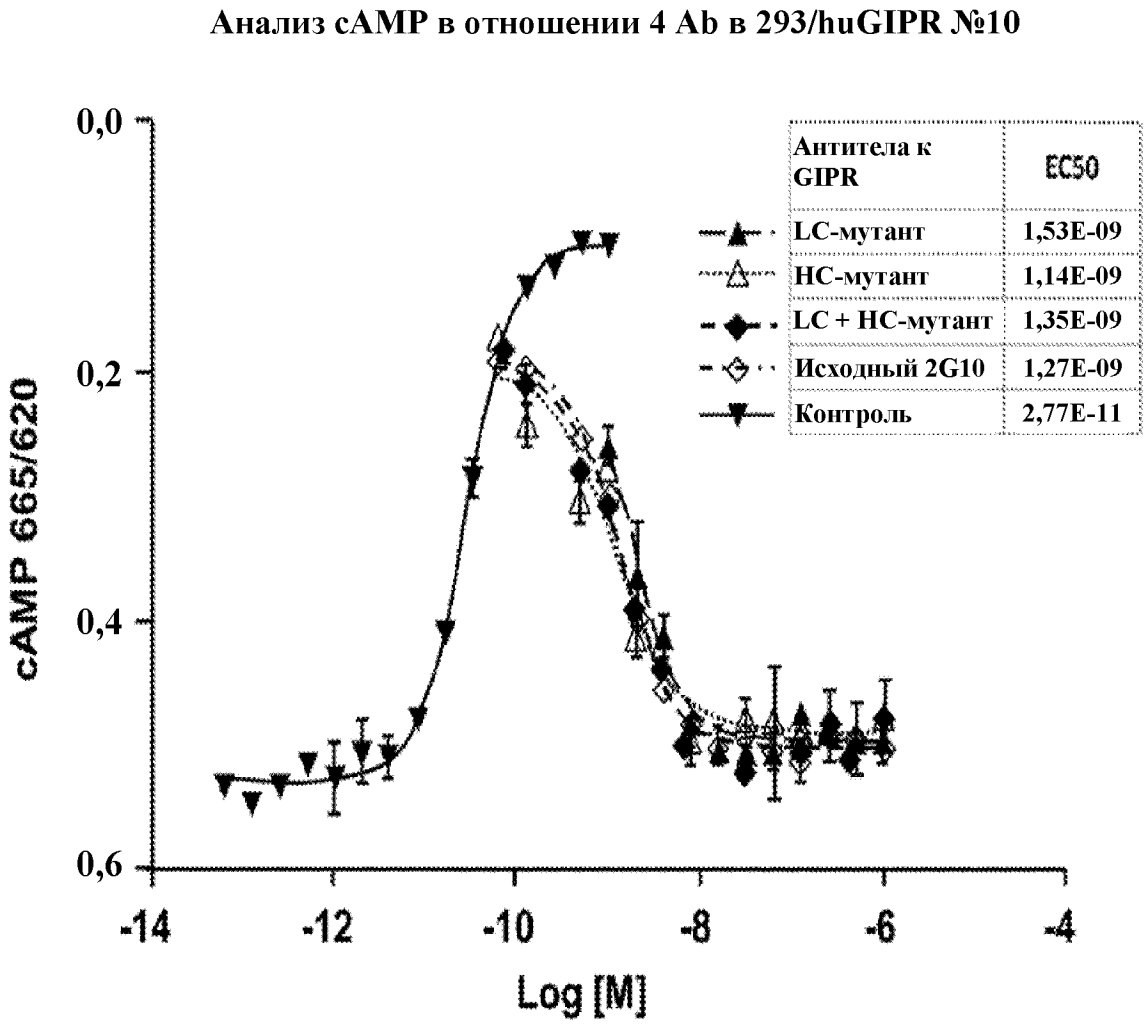
ФИГУРА 19A



ФИГУРА 19B

Обозначения мутантов AQ	Мутации HC AQ согласно нумерации Aho (линейной)	Мутации LC AQ согласно нумерации Aho (линейной)	Конц., мг/мл	Вязк., сП	STDEV, сР	Вязк. отн. AQ
AQ	AQ_HC	AQ_LC	151,1	19,1	0,6	1
AQ (HC 1, 17, 85)	AQ_HC: Q1(1)E, R17(16)G, S85(75)A	AQ_LC	151,7	15,8	0,8	0,87
AQ (LC 4 13 76 95 97 98)	AQ_HC:	AQ_LC: M4(4)L, V13(13)L, A76(60)D, S95(77)R, Q97(79)E, S98(80)P	149,1	12,7	0,4	0,67
AQ (HC 1, 17, 85) (LC 4 13 76 95 97 98)	AQ_HC: Q1(1)E, R17(16)G, S85(75)A	AQ_LC: M4(4)L, V13(13)L, A76(60)D, S95(77)R, Q97(79)E, S98(80)P	152,6	24,2	1	1,26

ФИГУРА 20А



ФИГУРА 20В

Группа №	Тестируемый материал	Уровень дозы (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)	Концентрация дозы (мг/кг)	Количество животных
1	Антитело АК	10	0,071	140	4
	Разбавитель (контроль процедуры)	0	0,071	0	
2	Антитело АК (мутация Fab)	10	0,048	210	4
	Разбавитель (контроль процедуры)	0	0,048	0	
3	Антитело АК (мутация Fc)	10	0,048	210	4
4	Антитело АК (двойная мутация Fab и Fc)	10	0,048	210	4

ФИГУРА 21

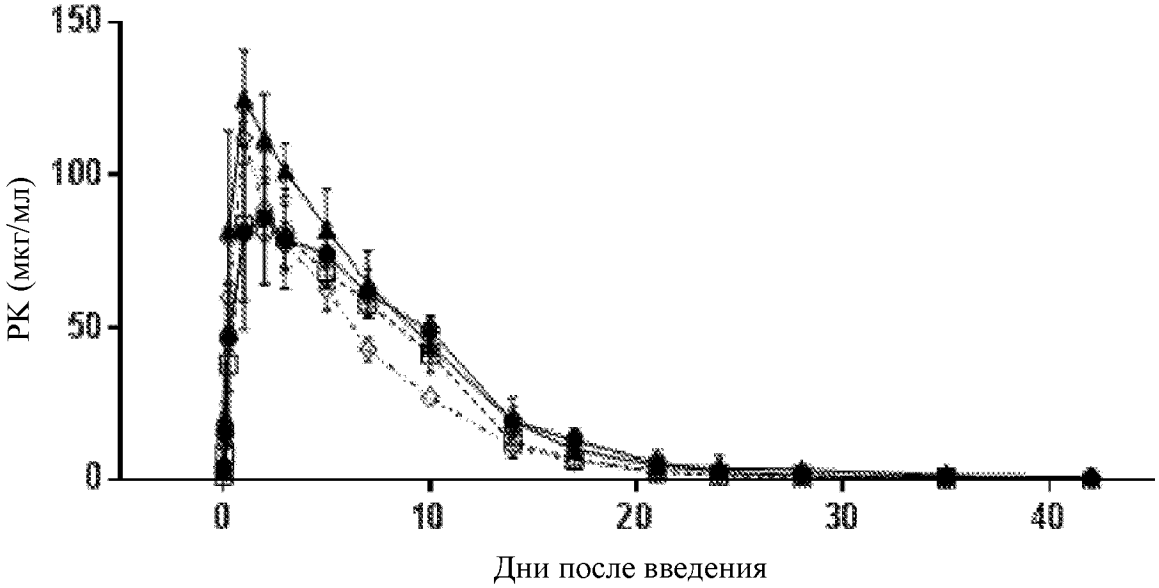
Группа и уровень дозы	T_{max} (день)	C_{max} (мкг/мл)	AUC_{last} (день*мкг/мл)	$AUC_{last/D}$ (день*кг*мкг/мл*мг)
Антитело АК, 10 мг/кг	2,5	87,8	923	92,3
Антитело АК (мутация Fab), 10 мг/кг	2,5	91,1	807	80,7
Антитело АК (мутация Fc), 10 мг/кг	0,81	125	1020	102
Антитело АК (мутация Fab + Fc), 10 мг/кг	1	112	740	74,0

ФИГУРА 22

Предварительное тестирование LDL-C, % *															
Дни после введения															
Животное №	Предв.тестиров. (1-й день CLAB)	1,02	2	3	4	6	8	11	15	18	22	25	29	36	43
1001	100,00%	101,75%	66,67%	40,35%	36,84%	29,82%	33,33%	29,82%	15,79%	24,56%	21,05%	22,81%	31,58%	57,89%	59,65%
1002	100,00%	95,00%	52,50%	45,00%	37,50%	37,50%	47,50%	20,00%	7,50%	50,00%	32,50%	30,00%	42,50%	60,00%	70,00%
1003	100,00%	111,11%	58,33%	27,78%	27,78%	22,22%	22,22%	36,11%	8,33%	25,00%	22,22%	19,44%	61,11%	97,22%	97,22%
1004	100,00%	105,97%	52,24%	35,82%	32,84%	29,85%	19,40%	14,93%	4,48%	4,48%	19,40%	19,40%	83,58%	98,51%	100,00%
Среднее	100,00%	103,50%	57,50%	37,50%	34,00%	30,00%	29,50%	24,00%	9,00%	23,00%	23,00%	22,50%	56,50%	79,00%	82,00%
2001	100,00%	106,52%	58,70%	34,78%	26,09%	28,26%	30,43%	28,26%	21,74%	52,17%	32,61%	39,13%	39,13%	54,35%	69,57%
2002	100,00%	100,00%	48,57%	34,29%	31,43%	28,57%	25,71%	8,57%	8,57%	25,71%	28,57%	42,86%	65,71%	120,00%	102,86%
2003	100,00%	110,34%	63,79%	32,76%	32,76%	24,14%	13,79%	18,97%	5,17%	15,52%	18,97%	24,14%	41,38%	60,34%	67,24%
2004	100,00%	114,29%	62,86%	37,14%	31,43%	25,71%	22,86%	28,57%	20,00%	22,86%	31,43%	31,43%	48,57%	65,71%	77,14%
Среднее	100,00%	108,05%	59,20%	34,48%	30,46%	26,44%	22,41%	21,26%	13,22%	28,74%	27,01%	33,33%	47,13%	71,84%	77,01%
3001	102,63%	63,16%	42,11%	31,58%	28,95%	23,68%	18,42%	7,89%	23,68%	28,95%	76,32%	113,16%	126,32%	97,37%	94,87%
3002	104,17%	50,00%	29,17%	27,08%	29,17%	18,75%	14,58%	6,25%	16,67%	25,00%	52,08%	81,25%	89,58%	79,17%	76,00%
3003	100,00%	37,21%	18,60%	18,60%	6,98%	6,98%	6,98%	6,98%	6,98%	39,53%	67,44%	116,28%	95,35%	102,33%	102,33%
3004	100,00%	55,00%	40,00%	32,50%	27,50%	25,00%	27,50%	20,00%	22,50%	25,00%	22,50%	32,50%	37,50%	50,00%	50,00%
Среднее	100,00%	101,78%	50,89%	31,95%	27,22%	23,08%	18,34%	16,57%	10,06%	17,16%	29,59%	54,44%	85,80%	86,98%	82,25%
4001	100,00%	105,88%	76,47%	56,86%	47,06%	45,10%	35,29%	39,22%	25,49%	31,37%	31,37%	37,25%	64,71%	92,16%	96,08%
4002	100,00%	102,17%	54,35%	39,13%	32,61%	30,43%	21,74%	28,26%	15,22%	28,26%	28,26%	34,78%	34,78%	67,39%	82,81%
4003	100,00%	94,92%	54,24%	35,59%	30,51%	20,34%	22,03%	27,12%	15,25%	23,73%	57,63%	45,76%	67,80%	74,58%	81,36%
4104	100,00%	102,99%	56,72%	32,84%	34,33%	35,82%	28,36%	29,85%	31,34%	25,37%	28,36%	26,87%	44,78%	55,22%	58,70%
Среднее	100,00%	101,35%	60,09%	40,36%	35,87%	32,74%	26,91%	30,94%	22,42%	26,91%	36,77%	35,87%	53,56%	71,30%	78,48%

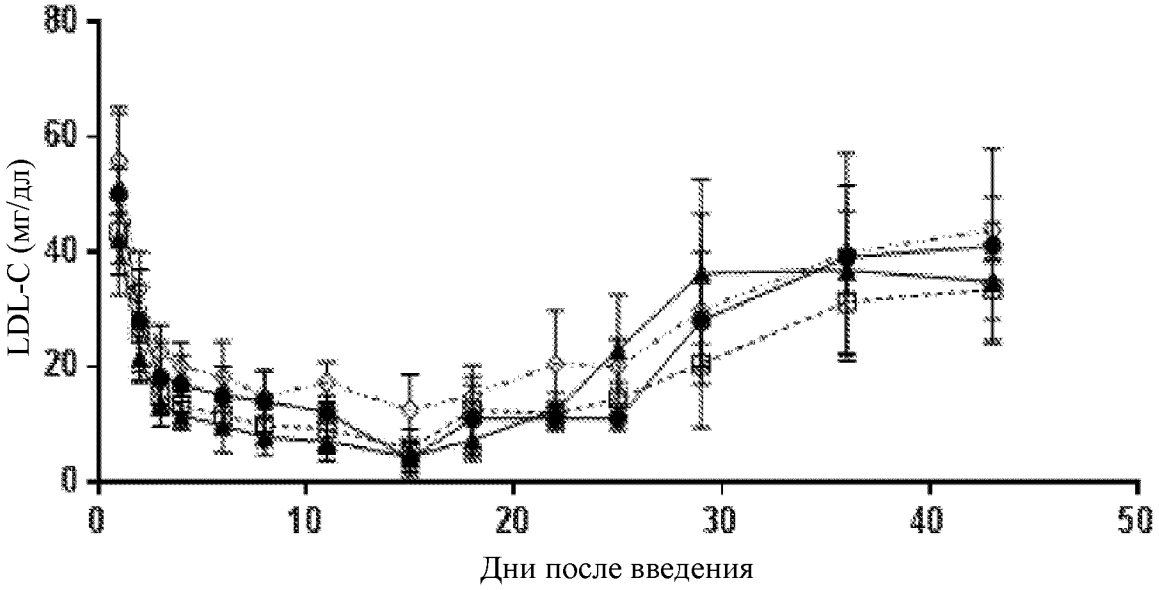
ФИГУРА 23

Фармакокинетика



ФИГУРА 24

LDL-C (% отличия от исходного уровня)



ФИГУРА 24B