

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992616** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.15

(22) Дата подачи заявки
2018.06.19

(51) Int. Cl. *A61K 35/17* (2015.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ИММУНОГЕННОСТИ ХИМЕРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ Notch

(31) 62/603,993; 62/556,765

(32) 2017.06.19; 2017.09.11

(33) US

(86) PCT/US2018/038218

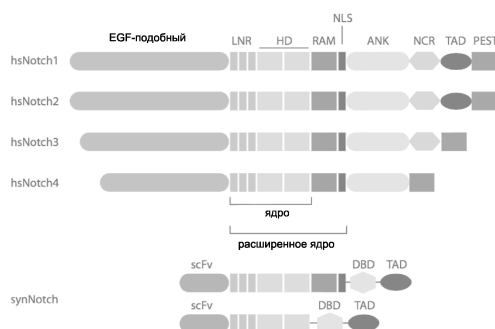
(87) WO 2018/236825 2018.12.27

(71) Заявитель:
СЕЛЛ ДИЗАЙН ЛЭБС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Гилберт Эми, Слепушкин Владимир,
Эмтейдж Питер, Левская Ансельм,
Скотт Спенсер (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам и композициям для снижения иммуногенности химерных рецепторов Notch, и в частности к факторам транскрипции, подходящим для регуляции экспрессии генов, доставляемых к тканям такими химерными рецепторами Notch.



Архитектура доменов природных белков Notch человека и сконструированных синтетических белков Notch (synNotch).

A1

201992616

201992616

A1

СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ИММУНОГЕННОСТИ ХИМЕРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ NOTCH

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 В настоящей заявке испрашивается приоритет на основании предварительной заявки на патент США, серийный № 62/603993, поданной 19 июня 2017 г., и предварительной заявки на патент США, серийный № 62/556765, поданной 11 сентября 2017 г., полное содержание каждой из которых тем самым включено в настоящее описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к молекулярной биологии, и в частности к способам и композициям для снижения иммуногенности некоторых рецепторов, подходящим для регуляции селективной экспрессии генов в клетках моноцитарного/макрофагального происхождения, и их
15 применению.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Важной проблемой, которая ограничивает разработки в области генной терапии у людей, является регуляция экспрессии терапевтических генов, чтобы экспрессия генов или носители, применяемые для
20 осуществления экспрессии, не давали повышенную иммуногенность, приводящую к отторжению у хозяина. Один из способов осуществления экспрессии генов описан в патенте США № 9670281 и Roybal et al., *Cell*, Feb. 11, 2016. В указанных источниках описана активация экспрессии генов с применением химерных рецепторов Notch.

25 Рецепторы Notch представляют собой односторонние трансмембранные белки, которые опосредуют передачу сигналов между клетками и играют ключевую роль в развитии и других аспектах межклеточной коммуникации между двумя контактирующими клетками, из которых одна контактирующая клетка имеет рецептор Notch, а другая

контактирующая клетка представляет собой клетку, которая имеет на своей поверхности лиганд, который связывается с соответствующим рецептором Notch. Вовлечение нативного Notch и Delta, его нативного лиганда, приводит к двухстадийному протеолизу рецептора Notch, который в конечном итоге
5 вызывает высвобождение внутриклеточной части рецептора из мембраны в цитоплазму, где он движется к ядру. Там освобожденный домен изменяет поведение клетки, функционируя как регулятор транскрипции. Рецепторы Notch участвуют и необходимы для осуществления различных клеточных функций во время развития и являются критическими для функционирования
10 многих типов клеток у разных видов.

В патенте США № 9670281 описаны рецепторы Notch, для которых показано, что экспрессирующие Notch клетки могут иметь один или более различных связывающих фрагментов на поверхности клеток, например, среди прочего, scFVs, нанотела, одноцепочечные Т-клеточные рецепторы,
15 которые распознают лиганд, связанный с клеткой, в конечном итоге вызывая высвобождение внутриклеточной транскрипционной регуляторной части рецептора из мембраны в цитоплазму, что приводит к регуляции транскрипции. Сконструированные клетки, несущие химерные рецепторы Notch, которые сталкиваются со своим специфическим антигеном-мишенью,
20 затем будут расщепляться таким образом, чтобы их цитозольный фрагмент мог свободно транслоцироваться в ядро клетки, чтобы регулировать транскрипцию любой открытой рамки считывания (ORF) под контролем синтетического промотора. Экспрессируемая ORF может быть цитокином, который локально индуцирует и привлекает иммунную активность к месту
25 обнаружения целевого антигена. Кроме того, экспрессируемая ORF может представлять собой рецептор химерного антигена Т-клеток (CAR-T), который нацелен на отдельный обособленный антиген-мишень для уничтожения клеток-мишеней только после того, как будет обнаружен первичный антиген-мишень, обнаруженный химерным рецептором Notch.
30 Это позволяет распознавать высокоспецифичные комбинаторные антигенные паттерны, что позволяет лучше различать больные или раковые

клетки и здоровые клетки. Это может в значительной степени обеспечить возможность применения сконструированных клеток CAR-T для безопасного воздействия на более широкий спектр опухолей с меньшими побочными эффектами для здоровых тканей.

5 В настоящее время в химерных Notch-конструктах используется транскрипционный механизм GAL4-VP16. Поскольку ДНК-связывающий фрагмент, GAL4, имеет свое происхождение из дрожжей, а VP16, высококислотная часть белка вируса простого герпеса, GAL4-VP16 является высокоиммуногенным и поэтому ограничивает применение химерных
10 рецепторов Notch для лечения заболеваний человека.

Другим серьезным препятствием эффективной реализации многих основанных на иммунотерапии подходов к солидным опухолям, включая клеточную терапию, является доставка лекарственных средств или активация
15 иммунных клеток в солидной опухоли. Клетки моноцитарного/макрофагального происхождения составляют основной компонент иммунных клеток, которые проникают в солидные опухоли (Long et al., *Oncoimmunology* 2:e26860, 2013 doi:10.4161/onci26860). Поскольку эти типы клеток активно рекрутируются и сохраняются в солидной опухоли, они могут быть важным типом клеток для доставки средств генной терапии.

20 Генетическое конструирование макрофагов с клинически одобренными векторами, такими как лентивирус на основе HIV-1, затруднено вследствие ингибирования инфекции HIV-1 в макрофагах. Нрека с соавторами ("Vpx relieves the inhibition of HIV-1 infection of macrophages mediated by the SAMHD1 protein," *Nature* 474(7353):658-661, 2011) показали,
25 что добавление вирион-ассоциированных аксессуарных белков Vpx, обнаруживаемых в вирусах HIV-2 и вирусах иммунодефицита обезьян, облегчает подавление инфекции HIV-1 макрофагами путем деградации фактора рестрикции макрофагов SAMHD1. Также было показано, что макрофаги, полученные из моноцитов, могут быть эффективно
30 трансдуцированы лентивирусом Vpx+, кодирующим выработку цитокинов из

макрофагов с целью модулирования микросреды опухоли (Moyes et al., *Human Gene Therapy* 28(2):200-215, 2017).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Настоящее изобретение относится к способам и композициям для снижения иммуногенности химерных рецепторов Notch. Рецепторы Notch, описанные в настоящем документе, могут быть генетически сконструированы в клетках моноцитарного/макрофагального происхождения.

10 Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способам и композициям для снижения иммуногенности химерных рецепторов Notch путем гуманизации факторов транскрипции, подходящих для регуляции экспрессии генов, доставляемых в ткани химерными рецепторами Notch.

15 В еще одном варианте реализации настоящего изобретения предложены способы и композиции для снижения иммуногенности химерных рецепторов Notch путем гуманизации факторов транскрипции, примеряемых для экспрессии генов, которые содержат химерные рецепторы Notch, при этом такие факторы транскрипции содержат фактор транскрипции
20 из семейства факторов транскрипции ядерного фактора гепатоцитов.

Настоящее изобретение также относится к применению ДНК-связывающих доменов (DBD) факторов транскрипции HNF1, таких как HNF1 альфа и vHNF1 бета, для получения химерных факторов транскрипции со
25 сниженной иммуногенностью, подходящих для доставки трансгенов химерными рецепторами Notch к тканям, предпочтительно не экспрессирующим эндогенный HNF1 или vHNF1. Заявка на патент США № 200301096678.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен ДНК-связывающий домен HNF1 человека, который применяют в сочетании
30 с человеческим доменом активатора транскрипции (TAD) или репрессорным доменом и, необязательно, регуляторным доменом человека.

В дополнительном варианте реализации настоящего изобретения предложен ДНК-связывающий домен HNF1 человека, который применяют в сочетании с человеческим доменом активатора транскрипции (TAD), полученным из белка WWTR1 (TAZ).

5 В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен ДНК-связывающий домен HNF1 человека, который применяют в сочетании с человеческим доменом активатора транскрипции (TAD), полученным из белка CREB3(LZIP).

10 В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен ДНК-связывающий домен HNF1 человека, который применяют в сочетании с человеческим доменом активатора транскрипции (TAD), полученным из фактора системы NF-κB, p65 (RelA).

Настоящее изобретение также относится к молекулам нуклеиновой кислоты и белкам, подходящим для регуляции экспрессии генов в
15 эукариотических клетках и организмах, которые можно применять для регуляции экспрессии генов в эукариотических клетках и организмах с применением химерных рецепторов Notch, обладающих низкой иммуногенностью.

В настоящем изобретении также предложены обладающие низкой
20 иммуногенностью полипептиды химерных рецепторов Notch, нуклеиновые кислоты, содержащие нуклеотидные последовательности, кодирующие химерный рецептор Notch, и клетки-хозяева, генетически модифицированные указанными нуклеиновыми кислотами, при этом указанная низкая иммуногенность достигается благодаря применению
25 фактора транскрипции, содержащего ДНК-связывающий домен HNF1 человека в сочетании с доменом человеческого активатора транскрипции (TAD), полученного из фактора системы NF-κB, p65 (RelA).

В одном конкретном варианте реализации настоящего изобретения гуманизированный химерный рецептор Notch составлен из следующих
30 последовательностей, от 5' к 3':

- сигнальный пептид 1-22 CD8a человека (аминокислоты 1-22 NP_001139345, (MALPVTALLLPLALLLHAARPS) (SEQ ID NO: 1)) – направляет экспрессию белка к поверхности клетки.
- Мус-tag (EQKLISEEDL) (SEQ ID NO: 2) – пептидная метка для антитела, помечающая синтетический рецептор, экспрессированный на поверхности. Антитело Мус: Cell Signaling Technology, mAb мыши Мус-Tag (9B11) (конъюгат 647 Alexa Fluor®; номер по каталогу 2233).
- антитело против В-клеток человека (CD19), клон FMC63.
- ядро Notch3 человека (gi|134244285|NP_000426.2, аминокислоты 1374-1738), содержащее три домена NLR, трансмембранный домен и короткий цитозольный фрагмент, включающий нативную последовательность ядерной локализации (NLS) человеческого Notch3.
- гибкий линкер GS (GSAAAGGSGGSGGS) (SEQ ID NO: 3).
- человеческий HNF1 альфа (gi|807201167|NP_001293108.1, аминокислоты 1-283), содержащий димеризационный и ДНК-связывающий домен (DBD) изоформы 1 ядерного фактора гепатоцитов *Homo sapiens* 1-альфа.
- гибкий линкер GS (GGGSGGGS) (SEQ ID NO: 4).
- человеческий Rel-A (p65) (gi|223468676|NP_068810.3, аминокислоты 1-551), содержащий трансактивационный домен изоформы 1 фактора транскрипции p65 [*Homo sapiens*].

Также в настоящем описании предложен способ лечения заболевания, включая рак, у субъекта (например, человека), который включает введение указанному субъекту клетки млекопитающего, содержащий гуманизированный химерный рецептор Notch. В некоторых вариантах реализации клетка млекопитающего может представлять собой моноцитарную/макрофагальную клетку.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного описания изобретения и формулы изобретения. Тем не менее, следует понимать, что представленные подробное

описание и конкретные примеры, хотя и отражают предпочтительные варианты реализации настоящего изобретения, приведены исключительно для иллюстрации, поскольку специалисту в данной области техники после ознакомления с приведенным подробным изобретением будут очевидны
5 различные изменения и модификации, которые находятся в рамках сущности и объема настоящего изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Следующие графические материалы образуют часть настоящего
10 описания и включены в него для дополнительной демонстрации некоторых аспектов настоящего изобретения. Настоящее изобретение может быть лучше понято со ссылкой на один или более из указанных графических материалов в комбинации с приведенным подробным описанием конкретных вариантов реализации, представленных в настоящем описании.

15 ФИГ. 1. Схематическое изображение синтетического рецептора Notch и его составляющих доменов.

ФИГ. 2. Экспериментальные данные, демонстрирующие относительную эффективность четырех гомологов Notch человека в отношении высвобождения GAL4-вр64 при стимуляции внешним мус-tag-
20 связывающим антигеном к несущим мус гранулам. hsNotch2 и hsNotch3 являются единственными гомологами, демонстрирующими высокую активность.

ФИГ. 3А. Экспериментальные данные, демонстрирующие функциональное поведение ДНК-связывающих доменов человека, слитых с
25 трансактивационным доменом р65, положительно регулирующий экспрессию GFP.

ФИГ. 3В. Экспериментальные данные, демонстрирующие функциональное поведение двух рабочих синтетических человеческих ДНК-связывающих доменов Notch с положительной регуляцией экспрессии GFP
30 трансактивационными доменами р65.

ФИГ. 4. Экспериментальные данные, демонстрирующие экспрессию химерных рецепторов Notch в полученных из моноцитов человека макрофагальных клетках. Приведены экспериментальные данные, показывающие процент трансдукции мышинового белка Notch 1/Gal4 и факторов транскрипции VP64 (наверху) и человеческого белка Notch 3 /HNF1a и факторов транскрипции р65 (внизу) по отношению к нетрансдуцированным полученным из моноцитов макрофагам (справа).

ФИГ. 5А. Экспериментальные данные, демонстрирующие функциональное поведение человеческого Notch 3 и человеческих ДНК-связывающих доменов, слитых с трансаактивационным доменом р65, повышающим регуляцию экспрессии GFP в полученных из моноцитов макрофагах человека.

ФИГ. 5В. Экспериментальные данные, демонстрирующие функциональное поведение мышинового Notch 1 и нечеловеческих Gal4-связывающих доменов, слитых с трансаактивационным VP64, в отношении положительной регуляции экспрессии GFP в миелоидных клетках человека.

Включение посредством ссылки: Все публикации, указанные в настоящем описании, включая патенты, публикации патентных заявок и научные статьи, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

«Химерный полипептид Notch», также называемый «химерный полипептид рецептора Notch» или «химерный Notch» или «synNotch», описан в патенте США № 9670281 и включает, от N-конца к С-концу и с ковалентной связью: а) внеклеточный домен, содержащий первый член пары специфического связывания; b) полипептид рецептора Notch, имеющий длину от 50 аминокислот до 1000 аминокислот и содержащий один или более сайтов лиганд-индуцируемого протеолитического расщепления; и с) внутриклеточный домен, причем указанный первый член пары

специфического связывания гетерологичен указанному полипептиду рецептора Notch, и при этом связывание первого члена пары специфического связывания со вторым членом пары специфического связывания индуцирует расщепление полипептида рецептора Notch в одном или более сайтах лиганд-индуцируемого протеолитического расщепления с высвобождением, тем самым, внутриклеточного домена. В некоторых случаях полипептид рецептора Notch имеет длину от 300 аминокислот до 400 аминокислот.

Кроме того, «химерный полипептид рецептора Notch» содержит линкер, расположенный между внеклеточным доменом и полипептидом рецептора Notch. В некоторых случаях внутриклеточный домен представляет собой активатор транскрипции. В некоторых случаях внутриклеточный домен представляет собой репрессор транскрипции. В некоторых случаях первый член пары специфического связывания содержит распознающий каркас на основе антитела. В некоторых случаях первый член пары специфического связывания содержит антитело. В некоторых случаях, когда первый член пары специфического связывания представляет собой антитело, указанное антитело специфически связывается с опухолеспецифичным антигеном, ассоциированным с заболеванием антигеном или компонентом внеклеточной матрицы. В некоторых случаях, когда первый член пары специфического связывания представляет собой антитело, указанное антитело специфически связывается с антигеном на поверхности клетки, растворимым антигеном или антигеном, иммобилизованным на нерастворимом субстрате. В некоторых случаях, когда первый член пары специфического связывания представляет собой антитело, указанное антитело представляет собой одноцепочечный Fv. В некоторых случаях первый член пары специфического связывания представляет собой нанотело, однодоменное антитело, диатело, триатело или минитело. В некоторых случаях первый член пары специфического связывания представляет собой распознающий каркас не на основе антитела. В некоторых случаях, когда первый член пары специфического распознавания представляет собой распознающий каркас не на основе антитела, указанный распознающий

каркас не на основе антитела представляет собой авимер, DARP_{in}, аднектин, авимер, аффитело, антикалин или аффилин. В некоторых случаях первый член пары специфического связывания представляет собой антиген. В некоторых случаях. Когда первый член пары специфического связывания представляет собой антиген, антиген представляет собой эндогенный антиген. В некоторых случаях, когда первый член пары специфического связывания представляет собой антиген, указанный антиген представляет собой экзогенный антиген. В некоторых случаях первый член пары специфического связывания представляет собой лиганд рецептора. В некоторых случаях первый член пары специфического связывания представляет собой рецептор. В некоторых случаях первый член пары специфического связывания представляет собой молекулу клеточной адгезии (например, полную внеклеточную область молекулы клеточной адгезии или ее часть).

Термин «трансмембранный домен» означает домен полипептида, который включает по меньшей мере одну непрерывную последовательность аминокислот, которая пересекает липидный бислой в случае ее наличия в соответствующем эндогенном полипептиде при экспрессии в клетке млекопитающего. Например, трансмембранный домен может содержать один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять непрерывных последовательностей аминокислот, каждая из которых пересекает липидный бислой в случае ее наличия в соответствующем эндогенном полипептиде при экспрессии в клетке млекопитающего. Как известно в данной области техники, трансмембранный домен может, например, включать по меньшей мере одну (например, две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять) непрерывную аминокислотную последовательность (которая пересекает липидный бислой в случае ее наличия в соответствующем эндогенном полипептиде при экспрессии в клетке млекопитающего), которая имеет α -спиральную вторичную структуру в липидном бислое. В некоторых вариантах реализации трансмембранный домен может включать две или более непрерывных последовательностей

аминокислот (каждая из которых пересекает липидный бислой в случае ее наличия в соответствующем эндогенном полипептиде при экспрессии в клетке млекопитающего), которые образуют β -цилиндрическую вторичную структуру в липидном бислое. Неограничивающие примеры трансмембранных доменов описаны в настоящем документе. Дополнительные примеры трансмембранных доменов известны в данной области техники.

Фраза «внеклеточная сторона плазматической мембраны» при использовании для описания места в полипептиде означает, что полипептид содержит по меньшей мере один трансмембранный домен, который пересекает плазматическую мембрану, и по меньшей мере один домен (например, по меньшей мере один антигенсвязывающий домен), который расположен во внеклеточном пространстве.

«GFP», или зеленый флуоресцентный белок (GFP), представляет собой традиционно применяемый репортер экспрессии генов. Arun et al., *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 51(1):1–23, 2005.

Под термином «связывающий сайт HNF1» понимают любой сайт специфического связывания для любой из известных форм HNF. HNF1 (также называемый LF-B1 или HNF1 альфа) представляет собой ДНК-связывающий белок длиной 628 аминокислот, который применяют в качестве основной детерминанты гепатоцитспецифической транскрипции некоторых генов (Frain, *Cell* 59, 145-157, 1990).

В некоторых вариантах реализации ДНК-связывающий домен человеческого происхождения представляет собой ДНК-связывающий домен фактора транскрипции HNF1 (например, любой из факторов транскрипции HNF1, описанных в настоящем документе или известных в данной области техники), и трансактивационный домен представляет собой белок RelA человека или его часть.

В некоторых вариантах реализации последовательность аминокислот HNF1 альфа представляет собой последовательность по NCBI под номерами NP_001293108.1, NP_000536.5 или XP_005253988.1. В некоторых вариантах

реализации последовательность аминокислот регулятора транскрипции гуманизированного химерного рецептора Notch содержит изоформу 1 ядерного фактора гепатоцитов 1-альфа (NP_001293108.1), изоформу 2 ядерного фактора гепатоцитов 1-альфа (NP_000536.5) или изоформу X1 ядерного фактора гепатоцитов 1-альфа (XP_005253988.1) или их часть. В некоторых вариантах реализации последовательность аминокислот регулятора транскрипции гуманизированного рецептора Notch содержит полную последовательность или часть последовательностей SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 или SEQ ID NO: 7.

10 В настоящем описании термин «часть» полипептида или белка относится по меньшей мере к 10 аминокислотам указанной последовательности, например, 10-200, 25-300, 50-400, 100-500, 200-600, 300-700, 400-800, 500-900, или 600-1000, или более аминокислотам указанной последовательности. В некоторых вариантах реализации указанная часть

15 полипептида или белка является функциональной. В некоторых вариантах реализации регулятор транскрипции представляет собой или содержит димеризационный и ДНК-связывающий домен (DBD) изоформы 1 ядерного фактора гепатоцитов 1-альфа (NP_001293108.1), изоформы 2 ядерного фактора гепатоцитов 1-альфа (NP_000536.5) или изоформы X1 ядерного

20 фактора гепатоцитов 1-альфа (XP_005253988.1). В некоторых вариантах реализации последовательность аминокислот регулятора транскрипции гуманизированного рецептора Notch представляет собой аминокислоты или содержит димеризационный и ДНК-связывающий домен (DBD) SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 или SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах реализации

25 последовательность аминокислот регулятора транскрипции гуманизированного рецептора Notch представляет собой или содержит аминокислоты 1-283 последовательности SEQ ID NO: 5.

Изоформа 1 ядерного фактора гепатоцитов человека 1-альфа
30 **NP_001293108.1 (SEQ ID NO: 5)**

MVS KLSQLQTELLAALLESGLSKEALIQALGEPGPYLLAGEGPLDKGESCGGGR
 GELAE LPNGLGETRGSEDETDDDGEDFTPPILKELENLSPEEAAHQKAVVETLL
 QEDPWRVAKMVKSYLQQHNIPQREVVDTTGLNQSHLSQHLNKGTPMKTQKRAAL
 YTWYVRKQREVAQQFTHAGQGGLIEEPTGDELPTKKGRRNRFKWGPASQQILFQ
 5 AYERQKNPSKEERETLVEECNRAECIQRGVSPSQAQGLGSNLVTEVRVYNWFAN
 RRKEEAFRHKLAMDTYSGPPPGPGPGPALPAHSSPGLPPPALS PSKVHGVRYGQ
 PATSETAEVPSSSGGPLVTVSTPLHQVSPTGLEPSHSLSTEAKLVSAAGGPLP
 PVSTLTALHSLEQTSPGLNQQPQN LIMASLPGVMTIGPGEPASLGPTFTNTGAS
 TLVIGLASTQAQSVPVINSMGSSLTTLQPVQFSQPLHPSYQQPLMPPVQSHVTQ
 10 SPFMATMAQLQSPHALYSHKPEVAQYTHTG LLPQTMLITD TTNLSALASLTPTK
 QE AALLPQVFTSDTEASSESGLHTPASQATT LHVPSQDPAGIQHLQPAHRLSAS
 PTVSSSSLVLYQSSDSSNGQSHLLPSNH SVIETFISTQMASSSQ

**Изоформа 2 ядерного фактора гепатоцитов человека 1-альфа
NP_000536.5 (SEQ ID NO: 6)**

15 MVS KLSQLQTELLAALLESGLSKEALIQALGEPGPYLLAGEGPLDKGESCGGGR
 GELAE LPNGLGETRGSEDETDDDGEDFTPPILKELENLSPEEAAHQKAVVETLL
 QEDPWRVAKMVKSYLQQHNIPQREVVDTTGLNQSHLSQHLNKGTPMKTQKRAAL
 YTWYVRKQREVAQQFTHAGQGGLIEEPTGDELPTKKGRRNRFKWGPASQQILFQ
 AYERQKNPSKEERETLVEECNRAECIQRGVSPSQAQGLGSNLVTEVRVYNWFAN
 20 RRKEEAFRHKLAMDTYSGPPPGPGPGPALPAHSSPGLPPPALS PSKVHGVRYGQ
 PATSETAEVPSSSGGPLVTVSTPLHQVSPTGLEPSHSLSTEAKLVSAAGGPLP
 PVSTLTALHSLEQTSPGLNQQPQN LIMASLPGVMTIGPGEPASLGPTFTNTGAS
 TLVIGLASTQAQSVPVINSMGSSLTTLQPVQFSQPLHPSYQQPLMPPVQSHVTQ
 SPFMATMAQLQSPHALYSHKPEVAQYTHTG LLPQTMLITD TTNLSALASLTPTK
 25 QVFTSDTEASSESGLHTPASQATT LHVPSQDPAGIQHLQPAHRLSASPTVSSSS
 LVLYQSSDSSNGQSHLLPSNH SVIETFISTQMASSSQ

**Изоформа X1 (предполагаемая) ядерного фактора гепатоцитов человека
1-альфа XP_005253988.1 (SEQ ID NO: 7)**

30 MVS KLSQLQTELLAALLESGLSKEALIQALGEPGPYLLAGEGPLDKGESCGGGR
 GELAE LPNGLGETRGSEDETDDDGEDFTPPILKELENLSPEEAAHQKAVVETLL

QEDPWRVAKMVKSYLQQHNI PQREVVDTTGLNQSHLSQHNLNKGTPMKTQKRAAL
 YTWYVRKQREVAQQFTHAGQGGLIEEPTGDELPTKKGRRNRFKWGPASQQILFQ
 AYERQKNPSKEERETLVEECNRAECIQRGVSPSQAQGLGSNLVTEVRVYNWFAN
 RRKEEAFRHKLAMDTYSGPPPGPGPALPAHSSPGLPPPALSPPSKVHGVRYGQ
 5 PATSETAEVPSSSGGPLVTVSTPLHQVSPTGLEPSHSLSTEAKLVSAAGGPLP
 PVSTLTALHSLEQTSPGLNQQPQNLMASLPGVMTIGPGEPASLGPTFTNTGAS
 TLVIGLASTQAQSVPVINSMGSSLTTLQPVQFSQPLHPSYQQPLMPPVQSHVTQ
 SPFMATMAQLQSPHALYSHKPEVAQYTHTGLLPQTMLITDTTNLSALASLTPTK
 QVRSRPAGPPLACDRAPHPHIPRAQEAALLPQVFTSDTEASSESGLHTPASQAT
 10 TLHVPSQDPASIQHLQPAHRLSASPTVSSSSLVLYQSSDSSNGQSHLLPSNHSV
 IETFISTQMASSSQ

В некоторых вариантах реализации аминокислотная
 последовательность HNF1альфа или его части, как описано в настоящем
 документе, по меньшей мере на 80% идентична соответствующей
 15 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 или SEQ
 ID NO: 7. В некоторых вариантах реализации аминокислотная
 последовательность HNF1альфа или его части на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%,
 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%
 или 99% идентична соответствующей аминокислотной последовательности в
 20 SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 или SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах
 реализации аминокислотная последовательность HNF1альфа или его части,
 как описано в настоящем документе, может отличаться от аминокислотной
 последовательности, представленной в SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 или SEQ
 ID NO: 7, 1 аминокислотой, 2 аминокислотами, 3 аминокислотами, 4
 25 аминокислотами, 5 аминокислотами, 6 аминокислотами, 7 аминокислотами,
 8 аминокислотами, 9 аминокислотами, или 10, или более аминокислотами.

В некоторых вариантах реализации последовательность мРНК HFN1
 альфа представляет собой последовательность по NCBI с номерами
 NM_001306179.1, NM_00545.6 или XM_005253931.3. В некоторых вариантах
 30 реализации последовательность мРНК HFN1 альфа представляет собой SEQ
 ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 10.

**Гомеобокс А HNF1 человека (HNF1A), вариант транскрипта 1, мРНК
NM_001306179.1 (SEQ ID NO: 8)**

GGGGCCCTGATTCACGGGCCGCTGGGGCCAGGGTTGGGGGTTGGGGGTGCCCAC
5 AGGGCTTGGCTAGTGGGGTTTTGGGGGGGCAGTGGGTGCAAGGAGTTTGGTTTG
TGTCTGCCGGCCGGCAGGCAAACGCAACCCACGCGGTGGGGGAGGCGGCTAGCG
TGGTGGACCCGGGCCGCGTGGCCCTGTGGCAGCCGAGCCATGGTTTCTAAACTG
AGCCAGCTGCAGACGGAGCTCCTGGCGGCCCTGCTCGAGTCAGGGCTGAGCAAA
GAGGCACTGATCCAGGCACTGGGTGAGCCGGGGCCCTACCTCCTGGCTGGAGAA
10 GGCCCCCTGGACAAGGGGGAGTCCTGCGGCGGCGGTGAGGGGAGCTGGCTGAG
CTGCCCAATGGGCTGGGGGAGACTCGGGGCTCCGAGGACGAGACGGACGACGAT
GGGGAAGACTTCACGCCACCCATCCTCAAAGAGCTGGAGAACCTCAGCCCTGAG
GAGGCGGGCCACCAGAAAGCCGTGGTGGAGACCCTTCTGCAGGAGGACCCGTGG
CGTGTGGCGAAGATGGTCAAGTCCTACCTGCAGCAGCACAACATCCACAGCGG
15 GAGGTGGTCGATAACCACTGGCCTCAACCAGTCCCACCTGTCCCAACACCTCAAC
AAGGGCACTCCCATGAAGACGCAGAAGCGGGCCGCCCTGTACACCTGGTACGTC
CGCAAGCAGCGAGAGGTGGCGCAGCAGTTCACCCATGCAGGGCAGGGAGGGCTG
ATTGAAGAGCCACAGGTGATGAGCTACCAACCAAGAAGGGGCGGAGGAACCGT
TTCAAGTGGGGCCCAGCATCCCAGCAGATCCTGTTCCAGGCCTATGAGAGGCAG
20 AAGAACCCTAGCAAGGAGGAGCGAGAGACGCTAGTGGAGGAGTGCAATAGGGCG
GAATGCATCCAGAGAGGGGTGTCCCCATCACAGGCACAGGGGCTGGGCTCCAAC
CTCGTCACGGAGGTGCGTGTCTACAACTGGTTTGCCAACCGGCGCAAAGAAGAA
GCCTTCCGGCACAAGCTGGCCATGGACACGTACAGCGGGCCCCCCCCAGGGCCA
GGCCCGGGACCTGCGCTGCCCCGCTCACAGCTCCCCTGGCCTGCCTCCACCTGCC
25 CTCTCCCCCAGTAAGGTCCACGGTGTGCGCTATGGACAGCCTGCGACCAGTGAG
ACTGCAGAAGTACCCTCAAGCAGCGGCGGTCCCTTAGTGACAGTGTCTACACCC
CTCCACCAAGTGTCCCCACGGGCCTGGAGCCCAGCCACAGCCTGCTGAGTACA
GAAGCCAAGCTGGTCTCAGCAGCTGGGGGCCCCCTCCCCCTGTCAGCACCCCTG
ACAGCACTGCACAGCTTGGAGCAGACATCCCCAGGCCTCAACCAGCAGCCCCAG
30 AACCTCATCATGGCCTCACTTCCTGGGGTCATGACCATCGGGCCTGGTGAGCCT
GCCTCCCTGGGTCCCTACGTTACCAACACAGGTGCCTCCACCCTGGTCATCGGC

CTGGCCTCCACGCAGGCACAGAGTGTGCCGGTCATCAACAGCATGGGCAGCAGC
 CTGACCACCCTGCAGCCCGTCCAGTTCTCCCAGCCGCTGCACCCCTCCTACCAG
 CAGCCGCTCATGCCACCTGTGCAGAGCCATGTGACCCAGAGCCCTTCATGGCC
 ACCATGGCTCAGCTGCAGAGCCCCACGCCCTCTACAGCCACAAGCCCGAGGTG
 5 GCCCAGTACACCCACACGGGCCTGCTCCCGCAGACTATGCTCATCACCGACACC
 ACCAACCTGAGCGCCCTGGCCAGCCTCACGCCACCAAGCAGGAGGCTGCTCTG
 CTCCCCCAGGTCTTCACCTCAGACACTGAGGCCTCCAGTGAGTCCGGGCTTCAC
 ACGCCGGCATCTCAGGCCACCACCCTCCACGTCCCAGCCAGGACCCTGCCGGC
 ATCCAGCACCTGCAGCCGGCCACCGGCTCAGCGCCAGCCCCACAGTGTCTCC
 10 AGCAGCCTGGTGCTGTACCAGAGCTCAGACTCCAGCAATGGCCAGAGCCACCTG
 CTGCCATCCAACCACAGCGTCATCGAGACCTTCATCTCCACCCAGATGGCCTCT
 TCCTCCCAGTAACCACGGCACCTGGGCCCTGGGGCCTGTACTGCCTGCTTG
 GGTGATGAGGGCAGCAGCCAGCCCTGCCTGGAGGACCTGAGCCTGCCGAGCAAC
 CGTGGCCCTTCCTGGACAGCTGTGCCTCGCTCCCCACTCTGCTCTGATGCATCA
 15 GAAAGGGAGGGCTCTGAGGCGCCCCAACCCGTGGAGGCTGCTCGGGGTGCACAG
 GAGGGGGTCTGAGAGCTAGGAGCAAAGCCTGTTTCATGGCAGATGTAGGAGGG
 ACTGTCGCTGCTTCGTGGGATACAGTCTTCTTACTTGGAAGTGAAGGGGGCGGC
 CTATGACTTGGGCACCCCCAGCCTGGGCCTATGGAGAGCCCTGGGACCGCTACA
 CCACTCTGGCAGCCACACTTCTCAGGACACAGGCCTGTGTAGCTGTGACCTGCT
 20 GAGCTCTGAGAGGCCCTGGATCAGCGTGGCCTTGTTCTGTCACCAATGTACCCA
 CCGGGCCACTCCTTCCTGCCCCAAGTCTTCCAGCTAGTGACCCACATGCCATT
 TGTACTGACCCCATCACCTACTCACACAGGCATTTCTGCGGTGGCTACTCTGTG
 CCAGAGCCTGGGGCTCTAACGCCTGAGCCCAGGGAGGCCGAAGCTAACAGGGAA
 GGCAGGCAGGGCTCTCCTGGCTTCCCATCCCCAGCGATTCCCTCTCCCAGGCCC
 25 CATGACCTCCAGCTTTCCTGTATTTGTTCCCAAGAGCATCATGCCTCTGAGGCC
 AGCCTGGCCTCCTGCCTCTACTGGGAAGGCTACTTCGGGGCTGGGAAGTCGTCC
 TTACTCCTGTGGGAGCCTCGCAACCCGTGCCAAGTCCAGGTCCTGGTGGGGCAG
 CTCCTCTGTCTCGAGCGCCCTGCAGACCCTGCCCTTGTTTGGGGCAGGAGTAGC
 TGAGCTCACAAGGCAGCAAGGCCCGAGCAGCTGAGCAGGGCCGGGGAAGTGGCC
 30 AAGCTGAGGTGCCCAGGAGAAGAAAGAGGTGACCCCAGGGCACAGGAGCTACCT
 GTGTGGACAGGACTAACACTCAGAAGCCTGGGGGCCTGGCTGGCTGAGGGCAGT
 TCGCAGCCACCCTGAGGAGTCTGAGGTCTGAGCACTGCCAGGAGGGACAAAGG

AGCCTGTGAACCCAGGACAAGCATGGTCCCACATCCCTGGGCCTGCTGCTGAGA
ACCTGGCCTTCAGTGTACCGCGTCTACCCTGGGATTCAGGAAAAGGCCTGGGGT
GACCCGGCACCCCCTGCAGCTTGTAGCCAGCCGGGGCGAGTGGCACGTTTATTT
AACTTTTAGTAAAGTCAAGGAGAAATGCGGTGGAAA

**5 Гомеобокс А HNF1 человека (HNF1A), вариант транскрипта 2, мРНК
NM_000545.6 (SEQ ID NO: 9)**

GGGGCCCTGATTCACGGGCCGCTGGGGCCAGGGTTGGGGGTGGGGGTGCCCAC
AGGGCTTGGCTAGTGGGGTTTTGGGGGGGCAGTGGGTGCAAGGAGTTTGGTTTG
TGTCTGCCGGCCGGCAGGCAAACGCAACCCACGCGGTGGGGGAGGCGGCTAGCG
10 TGGTGGACCCGGGCCGCGTGGCCCTGTGGCAGCCGAGCCATGGTTCCTAAACTG
AGCCAGCTGCAGACGGAGCTCCTGGCGGCCCTGCTCGAGTCAGGGCTGAGCAAA
GAGGCACTGATCCAGGCACTGGGTGAGCCGGGGCCCTACCTCCTGGCTGGAGAA
GGCCCCCTGGACAAGGGGGGAGTCCTGCGGCGGCGGTGAGGGGAGCTGGCTGAG
CTGCCCAATGGGCTGGGGGAGACTCGGGGCTCCGAGGACGAGACGGACGACGAT
15 GGGGAAGACTTCACGCCACCCATCCTCAAAGAGCTGGAGAACCTCAGCCCTGAG
GAGGCGGGCCACCAGAAAGCCGTGGTGGAGACCCTTCTGCAGGAGGACCCGTGG
CGTGTGGCGAAGATGGTCAAGTCCTACCTGCAGCAGCACAAACATCCCACAGCGG
GAGGTGGTCGATAACCACTGGCCTCAACCAGTCCCACCTGTCCCAACACCTCAAC
AAGGGCACTCCCATGAAGACGCAGAAGCGGGCCGCCCTGTACACCTGGTACGTC
20 CGCAAGCAGCGAGAGGTGGCGCAGCAGTTCACCCATGCAGGGCAGGGAGGGCTG
ATTGAAGAGCCCACAGGTGATGAGCTACCAACCAAGAAGGGGCGGAGGAACCGT
TTCAAGTGGGGCCCAGCATCCCAGCAGATCCTGTTCCAGGCCTATGAGAGGCAG
AAGAACCCTAGCAAGGAGGAGCGAGAGACGCTAGTGGAGGAGTGCAATAGGGCG
GAATGCATCCAGAGAGGGGTGTCCCCATCACAGGCACAGGGGCTGGGCTCCAAC
25 CTCGTCACGGAGGTGCGTGTCTACAACTGGTTTGCCAACCGGCGCAAAGAAGAA
GCCTTCCGGCACAAGCTGGCCATGGACACGTACAGCGGGCCCCCCCCCAGGGCCA
GGCCCGGGACCTGCGCTGCCCGCTCACAGCTCCCCTGGCCTGCCTCCACCTGCC
CTCTCCCCCAGTAAGGTCCACGGTGTGCGCTATGGACAGCCTGCGACCAGTGAG
ACTGCAGAAGTACCCTCAAGCAGCGGCGGTCCCTTAGTGACAGTGTCTACACCC
30 CTCCACCAAGTGTCCCCACGGGCCTGGAGCCCAGCCACAGCCTGCTGAGTACA
GAAGCCAAGCTGGTCTCAGCAGCTGGGGGCCCCCTCCCCCTGTCAGCACCCCTG

ACAGCACTGCACAGCTTGGAGCAGACATCCCCAGGCCTCAACCAGCAGCCCCAG
 AACCTCATCATGGCCTCACTTCCTGGGGTCATGACCATCGGGCCTGGTGAGCCT
 GCCTCCCTGGGTCCTACGTTACCAACACAGGTGCCTCCACCCTGGTCATCGGC
 CTGGCCTCCACGCAGGCACAGAGTGTGCCGGTCATCAACAGCATGGGCAGCAGC
 5 CTGACCACCCTGCAGCCCGTCCAGTTCTCCCAGCCGCTGCACCCCTCCTACCAG
 CAGCCGCTCATGCCACCTGTGCAGAGCCATGTGACCCAGAGCCCCTTCATGGCC
 ACCATGGCTCAGCTGCAGAGCCCCACGCCCTCTACAGCCACAAGCCCGAGGTG
 GCCCAGTACACCCACACGGGCCTGCTCCCGCAGACTATGCTCATCACCGACACC
 ACCAACCTGAGCGCCCTGGCCAGCCTCACGCCACCAAGCAGGTCTTCACCTCA
 10 GACACTGAGGCCTCCAGTGAGTCCGGGCTTCACACGCCGGCATCTCAGGCCACC
 ACCCTCCACGTCCCCAGCCAGGACCCTGCCGGCATCCAGCACCTGCAGCCGGCC
 CACCGGCTCAGCGCCAGCCCCACAGTGTCTCCAGCAGCCTGGTGCTGTACCAG
 AGCTCAGACTCCAGCAATGGCCAGAGCCACCTGCTGCCATCCAACCACAGCGTC
 ATCGAGACCTTCATCTCCACCCAGATGGCCTCTTCCTCCCAGTAACCACGGCAC
 15 CTGGGCCCTGGGGCCTGTACTGCCTGCTTGGGGGGTGATGAGGGCAGCAGCCAG
 CCCTGCCTGGAGGACCTGAGCCTGCCGAGCAACCGTGGCCCTTCCTGGACAGCT
 GTGCCTCGCTCCCCACTCTGCTCTGATGCATCAGAAAGGGAGGGCTCTGAGGCG
 CCCCCAACCCGTGGAGGCTGCTCGGGGTGCACAGGAGGGGGTCGTGGAGAGCTAG
 GAGCAAAGCCTGTTTCATGGCAGATGTAGGAGGGACTGTCGCTGCTTCGTGGGAT
 20 ACAGTCTTCTTACTTGGAAGTGAAGGGGGCGGCCTATGACTTGGGCACCCCCAG
 CCTGGGCCTATGGAGAGCCCTGGGACCGCTACACCACTCTGGCAGCCACACTTC
 TCAGGACACAGGCCTGTGTAGCTGTGACCTGCTGAGCTCTGAGAGGCCCTGGAT
 CAGCGTGGCCTTGTTCTGTACCAATGTACCCACCGGGCCACTCCTTCCTGCCC
 CAACTCCTTCCAGCTAGTGACCCACATGCCATTTGTACTGACCCCATCACCTAC
 25 TCACACAGGCATTTCTTGGGTGGCTACTCTGTGCCAGAGCCTGGGGCTCTAACG
 CCTGAGCCCAGGGAGGCCGAAGCTAACAGGGAAGGCAGGCAGGGCTCTCCTGGC
 TTCCCATCCCCAGCGATTCCCTCTCCCAGGCCCCATGACCTCCAGCTTTCCTGT
 ATTTGTTCCCAAGAGCATCATGCCTCTGAGGCCAGCCTGGCCTCCTGCCTCTAC
 TGGAAGGCTACTTCGGGGCTGGGAAGTCGTCTTACTCCTGTGGGAGCCTCGC
 30 AACCCGTGCCAAGTCCAGGTCTGGTGGGGCAGCTCCTCTGTCTCGAGCGCCCT
 GCAGACCCTGCCCTTGTTTGGGGCAGGAGTAGCTGAGCTCACAAGGCAGCAAGG
 CCCGAGCAGCTGAGCAGGGCCGGGGAAGTGGCCAAGCTGAGGTGCCCAGGAGAA

GAAAGAGGTGACCCAGGGCACAGGAGCTACCTGTGTGGACAGGACTAACACTC
 AGAAGCCTGGGGGCCTGGCTGGCTGAGGGCAGTTCGCAGCCACCCTGAGGAGTC
 TGAGGTCCTGAGCACTGCCAGGAGGGACAAAGGAGCCTGTGAACCCAGGACAAG
 CATGGTCCCACATCCCTGGGCCTGCTGCTGAGAACCTGGCCTTCAGTGTACCGC
 5 GTCTACCCTGGGATTTCAGGAAAAGGCCTGGGGTGACCCGGCACCCCCTGCAGCT
 TGTAGCCAGCCGGGGCGAGTGGCACGTTTATTTAACTTTTAGTAAAGTCAAGGA
 GAAATGCGGTGGAAA

**Гомеобокс А HNF1 человека А (HNF1A), вариант транскрипта X1, мРНК
 XM_005253931.3 (SEQ ID NO: 10)**

10 ATAAATATGAACCTTGGAGAATTTCCCCAGCTCCAATGTAAACAGAACAGGCAG
 GGGCCCTGATTCACGGGCCGCTGGGGCCAGGGTTGGGGGTGGGGGTGCCACACA
 GGGCTTGGCTAGTGGGGTTTTGGGGGGGCAGTGGGTGCAAGGAGTTTGGTTTGT
 GTCTGCCGGCCGGCAGGCAAACGCAACCCACGCGGTGGGGGAGGCGGCTAGCGT
 GGTGGACCCGGGCCGCGTGGCCCTGTGGCAGCCGAGCCATGGTTTCTAAACTGA
 15 GCCAGCTGCAGACGGAGCTCCTGGCGGCCCTGCTCGAGTCAGGGCTGAGCAAAG
 AGGCACTGATCCAGGCACTGGGTGAGCCGGGGCCCTACCTCCTGGCTGGAGAAG
 GCCCCCTGGACAAGGGGGAGTCCTGCGGCGGCGGTTCGAGGGGAGCTGGCTGAGC
 TGCCCAATGGGCTGGGGGAGACTCGGGGCTCCGAGGACGAGACGGACGACGATG
 GGGAAGACTTCACGCCACCCATCCTCAAAGAGCTGGAGAACCTCAGCCCTGAGG
 20 AGGCGGCCCACCAGAAAGCCGTGGTGGAGACCCTTCTGCAGGAGGACCCGTGGC
 GTGTGGCGAAGATGGTCAAGTCCTACCTGCAGCAGCACAAACATCCCACAGCGGG
 AGGTGGTCGATACTGGCCTCAACCACTGTCACCTGTCCCAACACCTCAACA
 AGGGCACTCCCATGAAGACGCAGAAGCGGGCCGCCCTGTACACCTGGTACGTCC
 GCAAGCAGCGAGAGGTGGCGCAGCAGTTCACCCATGCAGGGCAGGGAGGGCTGA
 25 TTGAAGAGCCCACAGGTGATGAGCTACCAACCAAGAAGGGGCGGAGGAACCGTT
 TCAAGTGGGGCCCAGCATCCCAGCAGATCCTGTTCCAGGCCTATGAGAGGCAGA
 AGAACCTAGCAAGGAGGAGCGAGAGACGCTAGTGGAGGAGTGCAATAGGGCGG
 AATGCATCCAGAGAGGGGTGTCCCCATCACAGGCACAGGGGCTGGGCTCCAACC
 TCGTCACGGAGGTGCGTGTCTACAACTGGTTTGCCAACCGGCGCAAAGAAGAAG
 30 CCTTCCGGCACAAGCTGGCCATGGACACGTACAGCGGGCCCCCCCCAGGGCCAG
 GCCCCGGACCTGCGCTGCCCCGCTCACAGCTCCCCTGGCCTGCCTCCACCTGCCC

TCTCCCCCAGTAAGGTCCACGGTGTGCGCTATGGACAGCCTGCGACCAGTGAGA
CTGCAGAAGTACCCTCAAGCAGCGGCGGTCCCTTAGTGACAGTGTCTACACCCC
TCCACCAAGTGTCCCCCACGGGCCTGGAGCCCAGCCACAGCCTGCTGAGTACAG
AAGCCAAGCTGGTCTCAGCAGCTGGGGGCCCCCTCCCCCCTGTCAGCACCCCTGA
5 CAGCACTGCACAGCTTGGAGCAGACATCCCCAGGCCTCAACCAGCAGCCCCAGA
ACCTCATCATGGCCTCACTTCCTGGGGTCATGACCATCGGGCCTGGTGAGCCTG
CCTCCCTGGGTCTTACGTTACCAACACAGGTGCCTCCACCCTGGTCATCGGCC
TGGCCTCCACGCAGGCACAGAGTGTGCCGGTCATCAACAGCATGGGCAGCAGCC
TGACCACCCTGCAGCCCGTCCAGTTCTCCCAGCCGCTGCACCCCTCCTACCAGC
10 AGCCGCTCATGCCACCTGTGCAGAGCCATGTGACCCAGAGCCCCCTTCATGGCCA
CCATGGCTCAGCTGCAGAGCCCCACGCCCTCTACAGCCACAAGCCCGAGGTGG
CCCAGTACACCCACACGGGCCTGCTCCCGCAGACTATGCTCATCACCGACACCA
CCAACCTGAGCGCCCTGGCCAGCCTCACGCCCCACCAAGCAGGTAAGGTCCAGGC
CTGCTGGCCCTCCCTTGGCCTGTGACAGAGCCCCCTCACCCCCACATCCCCGGG
15 CTCAGGAGGCTGCTCTGCTCCCCAGGTCTTCACCTCAGACACTGAGGCCTCCA
GTGAGTCCGGGCTTCACACGCCGGCATCTCAGGCCACCACCCTCCACGTCCCCA
GCCAGGACCCTGCCAGCATCCAGCACCTGCAGCCGGCCCACCGGCTCAGCGCCA
GCCCCACAGTGTCTCCAGCAGCCTGGTGCTGTACCAGAGCTCAGACTCCAGCA
ATGGCCAGAGCCACCTGCTGCCATCCAACCACAGCGTCATCGAGACCTTCATCT
20 CCACCCAGATGGCCTCTTCCTCCCAGTAACCACGGCACCTGGGCCCTGGGGCCT
GTACTGCCTGCTTGGGGGGTGATGAGGGCAGCAGCCAGCCCTGCCTGGAGGACC
TGAGCCTGCCGAGCAACCGTGGCCCTTCCTGGACAGCTGTGCCTCGCTCCCCAC
TCTGCTCTGATGCATCAGAAAGGGAGGGCTCTGAGGCGCCCCAACCCGTGGAGG
CTGCTCGGGGTGCACAGGAGGGGGTTCGTGGAGAGCTAGGAGCAAAGCCTGTTCA
25 TGGCAGATGTAGGAGGGACTGTCGCTGCTTCGTGGGATACAGTCTTCTTACTTG
GAACTGAAGGGGGCGGCCTATGACTTGGGCACCCCCAGCCTGGGCCTATGGAGA
GCCCTGGGACCGCTACACCACTCTGGCAGCCACACTTCTCAGGACACAGGCCTG
TGTAAGCTGTGACCTGCTGAGCTCTGAGAGGCCCTGGATCAGCGTGGCCTTGTTT
TGTCACCAATGTACCCACCGGGCCACTCCTTCCTGCCCCAACTCCTTCCAGCTA
30 GTGACCCACATGCCATTTGTACTGACCCCATCACCTACTCACACAGGCATTTCC
TGGGTGGCTACTCTGTGCCAGAGCCTGGGGCTCTAACGCCTGAGCCCAGGGAGG
CCGAAGCTAACAGGGAAGGCAGGCAGGGCTCTCCTGGCTTCCCATCCCCAGCGA

TTCCCTCTCCCAGGCCCCATGACCTCCAGCTTTCCTGTATTTGTTCCCAAGAGC
 ATCATGCCTCTGAGGCCAGCCTGGCCTCCTGCCTCTACTGGGAAGGCTACTTCG
 GGGCTGGGAAGTCGTCCTTACTCCTGTGGGAGCCTCGCAACCCGTGCCAAGTCC
 AGGTCCTGGTGGGGCAGCTCCTCTGTCTCGAGCGCCCTGCAGACCCTGCCCTTG
 5 TTTGGGGCAGGAGTAGCTGAGCTCACAAGGCAGCAAGGCCCGAGCAGCTGAGCA
 GGGCCGGGGAAGTGGCCAAGCTGAGGTGCCCAGGAGAAGAAAGAGGTGACCCCA
 GGGCACAGGAGCTACCTGTGTGGACAGGACTAACACTCAGAAGCCTGGGGGCCT
 GGCTGGCTGAGGGCAGTTCGCAGCCACCCTGAGGAGTCTGAGGTCTGAGCACT
 GCCAGGAGGGACAAAGGAGCCTGTGAACCCAGGACAAGCATGGTCCCACATCCC
 10 TGGGCCTGCTGCTGAGAACCTGGCCTTCAGTGTACCGCGTCTACCCTGGGATTC
 AGGAAAAGGCCTGGGGTGACCCGGCACCCCCCTGCAGCTTGTAGCCAGCCGGGGC
 GAGTGGCACGTTTATTTAACCTTTTAGTAAAGTCAAGGAGAAATGCGGTGGAAA

В некоторых вариантах реализации HNF1 альфа связывается с инвертированным палиндромом 5-GTTAATNATTAAC-3 (SEQ ID NO: 11).

15 В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой
 кислоты, кодирующей HNF1 альфа, описанная в настоящем документе, по
 меньшей мере на 80% идентична последовательности SEQ ID NO: 8, SEQ ID
 NO: 9 или SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах реализации
 последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей HNF1 альфа, на
 20 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%,
 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID
 NO: 8, SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах реализации
 последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей HNF1 альфа,
 описанная в настоящем документе, может отличаться от последовательности
 25 SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 или SEQ ID NO: 10 на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,
 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, или 30, или
 более нуклеотидов.

В некоторых вариантах реализации последовательность аминокислот
 Rel-A (p65) представляет собой последовательность с номером по NCBI
 30 NP_068810.3, NP_001138610.1, NP_001230913.1, NP_001230914.1,
 XP_011543508.1 или XP_011543509.1. В некоторых вариантах реализации

последовательность аминокислот Rel-A (p65) представляет собой или содержит полную последовательность или часть последовательностей SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах реализации последовательность аминокислот трансаактивационного домена гуманизированного химерного рецептора Notch содержит полную последовательность или часть изоформы 1 фактора транскрипции p65 (NP_068810.3), изоформы 2 фактора транскрипции p65 (NP_001138610.1), изоформы 3 фактора транскрипции p65 (NP_001230913.1), изоформы 4 фактора транскрипции p65 (NP_001230914.1), изоформы X1 фактора транскрипции p65 (XP_011543508.1) или изоформ X2 фактора транскрипции p65 (XP_011543509.1). В некоторых вариантах реализации последовательность аминокислот трансаактивационного домена гуманизированного рецептора Notch содержит полную последовательность или часть последовательностей SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах реализации последовательность аминокислот трансаактивационного домена гуманизированного рецептора Notch представляет собой или содержит аминокислоты 1-551 последовательности SEQ ID NO: 12.

Изоформа 1 человеческого фактора транскрипции p65 NP_068810.3 (SEQ ID NO: 12)

MDELFLPIFFPAEPAQASGPYVEIIIEQPKQRMFRYKCEGRSAGSIPGERSTDT
TKTHPTIKINGYTGPGTVRISLVTKDPPHRPHPHELVVGKDCRDGFYEAELCPDR
CIHSFQNLGIQCCKRDLEQAISQRIQTNNNPFQVPIEEQRGDYDLNAVRLCFQ
VTVRDPGRPLRLPPVLSHPIFDNRAPNTAELKICRVNRNSGSCLGDEIFLLC
DKVQKEDIEVYFTGPGWEARGSFQADVHRQVAIVFRTPPYADPSLQAPVRVSM
QLRRPSDRELPMEFQYLPDTPDRHRIEEKRKRTYETFKSIMKKSPFSGPTDP
RPPPRRIAVPSRSSASVPKPAPQYPFTSSLSTINYDEFPTMVFPSPGQISQASA
LAPAPPQVLFPAPAPAPAMVSALAQAPAPVPVLAPGPPQAVAPPAPKPTQAG
EGTLSEALLQLQFDDDLGALLGNSTDPVFTDLASVDNSEFQQLLNQGIPVAP
HTTEPMLMEYPEAITRLVTGAQRPPDPAPAPLGAPGLPNGLLSGDEDFSSIADM
DFSALLSQISS

**Изоформа 2 человеческого фактора транскрипции p65 NP_001138610.1
(SEQ ID NO: 13)**

MDELFPFLIFPAEPAQASGPYVEIIEQPKQRMFRYKCEGRSAGSIPGERSTDT
TKTHPTIKINGYTGP GTVRISLVTKDPPHRPHPHELVGKDCRDGFYEAE LCPDR
5 CIHSFQNLGIQCVKKRDLEQAISQRIQTNNNPFQEEQRGDYDLNAVRLCFQVTV
RDPSGRPLRLPPVLSHP IFDNRAPNTAELKICRVNRNSGSC LGGDEIFLLCDKV
QKEDIEVYFTGPGWEARGSF S QADVHRQVAIVFRTPPYADPSLQAPVRVSMQLR
RPSDRELSEPMEFQYLPDTDDRHRIEEKRKRTYETFKSIMKKSPFSGPTDPRPP
PRRIAVPSRSSASVPKPAPQPYPTSSSLSTINYDEFPTMVFP SGQISQASALAP
10 APPQVLPQAPAPAPAPAMVSALAQAPAPVPVLAPGPPQAVAPPAPKPTQAGEGT
LSEALLQLQFDD EDLGALLGNSTDP AVFTDLASVDNSEFQQLLNQGI PVAPHTT
EPMLMEYPEAITRLVTGAQRPPDPAPAPLGAPGLPNGLLSGDEDFSSIADMDFS
ALLSQISS

**Изоформа 3 человеческого фактора транскрипции p65 NP_001230913.1
15 (SEQ ID NO: 14)**

MDELFPFLIFPAEPAQASGPYVEIIEQPKQRMFRYKCEGRSAGSIPGERSTDT
TKTHPTIKINGYTGP GTVRISLVTKDPPHRPHPHELVGKDCRDGFYEAE LCPDR
CIHSFQNLGIQCVKKRDLEQAISQRIQTNNNPFQVPIEEQRGDYDLNAVRLCFQ
VTVRDPSGRPLRLPPVLSHP IFDNRAPNTAELKICRVNRNSGSC LGGDEIFLLC
20 DKVQKEDIEVYFTGPGWEARGSF S QADVHRQVAIVFRTPPYADPSLQAPVRVSM
QLRRPSDRELSEPMEFQYLPDTDDRHRIEEKRKRTYETFKSIMKKSPFSGPTDP
RPPPRRIAVPSRSSASVPKPAPGPPQAVAPPAPKPTQAGEGTLSEALLQLQFDD
EDLGALLGNSTDP AVFTDLASVDNSEFQQLLNQGI PVAPHTTTEPMLMEYPEAIT
RLVTGAQRPPDPAPAPLGAPGLPNGLLSGDEDFSSIADMDFSALLSQISS

**Изоформа 4 человеческого фактора транскрипции p65 NP_001230914.1
25 (SEQ ID NO: 15)**

MDELFPFLIFPAEPAQASGPYVEIIEQPKQRMFRYKCEGRSAGSIPGERSTDT
TKTHPTIKINGYTGP GTVRISLVTKDPPHRPHPHELVGKDCRDGFYEAE LCPDR
CIHSFQNLGIQCVKKRDLEQAISQRIQTNNNPFQVPIEEQRGDYDLNAVRLCFQ
30 VTVRDPSGRPLRLPPVLSHP IFDNRAPNTAELKICRVNRNSGSC LGGDEIFLLC

DKVQKEDIEVYFTGPGWEARGSFQADVHRQVAIVFRTPPYADPSLQAPVRVSM
QLRRPSDRELSEPMEFQYLPDTDDRHRRIEEKRKRTYETFKSIMKKSPFSGPTDP
RPPRRRIAVPSRSSASVPKPAPQYPFTSSLSTINYDEFPTMVFPFGQISQASA
LAPAPPQVLPQAPAPAPAPAMVSALAQRPPDPAPAPLGAPGLPNGLLSGDEDFS
5 SIADMDFSALLSQISS

**Изоформа X1 человеческого фактора транскрипции p65 XP_011543508.1
(SEQ ID NO: 16)**

MDELFLIFPAEPAQASGPYVEIIIEQPKQRMFRYKCEGRSAGSIPGERSTDT
TKTHPTIKINGYTGPQTVRISLVTKDPPHRPHPHHELVGKDCRDGFYEAEPCPDR
10 CIHSFQNLGIQCVKKRDLEQAISQRIQTNNNPFQVPIEEQRGDYDLNAVRLCFQ
VTVRDPGRPLRLPPVLSHPIDFNRAFNPAELKICRVNRNSGSCLGDEIFLLC
DKVQKDDRHRRIEEKRKRTYETFKSIMKKSPFSGPTDPRPPRRRIAVPSRSSASV
PKPAPQYPFTSSLSTINYDEFPTMVFPFGQISQASALAPAPPQVLPQAPAPAP
APAMVSALAQAAPVPVLPAGPPQAVAPPAPKPTQAGEGTLSEALLQLQFDDED
15 LGALLGNSTDPVFTDLASVDNSEFQQLLNQGI PVAPHTTEPMLMEYPEAITRL
VTGAQRPPDPAPAPLGAPGLPNGLLSGDEDFS SIADMDFSALLSQISS

**Изоформа X2 человеческого фактора транскрипции p65 XP_011543509.1
(SEQ ID NO: 17)**

MDELFLIFPAEPAQASGPYVEIIIEQPKQRMFRYKCEGRSAGSIPGERSTDT
20 TKTHPTIKINGYTGPQTVRISLVTKDPPHRPHPHHELVGKDCRDGFYEAEPCPDR
CIHSFQNLGIQCVKKRDLEQAISQRIQTNNNPFQVPIEEQRGDYDLNAVRLCFQ
VTVRDPGRPLRLPPVLSHPIDFNHRRRIEEKRKRTYETFKSIMKKSPFSGPT
DPRPPRRRIAVPSRSSASVPKPAPQYPFTSSLSTINYDEFPTMVFPFGQISQA
SALAPAPPQVLPQAPAPAPAPAMVSALAQAAPVPVLPAGPPQAVAPPAPKPTQ
25 AGEGLTSEALLQLQFDDEDLGALLGNSTDPVFTDLASVDNSEFQQLLNQGI PV
APHTTEPMLMEYPEAITRLVTGAQRPPDPAPAPLGAPGLPNGLLSGDEDFS IA
DMDFSALLSQISS

В некоторых вариантах реализации последовательность аминокислот
Rel-A (p65), описанная в настоящем документе, по меньшей мере на 80%
30 идентична последовательности аминокислот SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13,

SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах реализации последовательность аминокислот Rel-A (p65) на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности аминокислот SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах реализации последовательность аминокислот Rel-A (p65), описанная в настоящем документе, может отличаться от последовательности аминокислот SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16 или SEQ ID NO: 17 на 1 аминокислоту, 2 аминокислоты, 3 аминокислоты, 4 аминокислоты, 5 аминокислот, 6 аминокислот, 7 аминокислот, 8 аминокислот, 9 аминокислот, или 10, или более аминокислот.

В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей Rel-A (p65), обеспечена последовательностями по NCBI с номерами NM_021975.3, NM_001145138.1, NM_001243984.1, NM_001243985.1, XM_011545206.1 или XM_011545207.1. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей Rel-A (p65), представляет собой или содержит SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 23.

Человеческий протоонкоген RELA, субъединица NF-kB (RELA), вариант транскрипта 1, мРНК NM_021975.3 (SEQ ID NO: 18)

AGCGCGCAGGCGCGGCCGGATTCCGGGCAGTGACGCGACGGCGGGCCGCGCGGC
 GCATTTCCGCCTCTGGCGAATGGCTCGTCTGTAGTGCACGCCGCGGGCCCAGCT
 GCGACCCCGGCCCCGCCCCGGGACCCCGGCCATGGACGAACCTGTTCCCCCTCA
 TCTTCCCGGCAGAGCCAGCCAGGCCTCTGGCCCCTATGTGGAGATCATTTGAGC
 AGCCCAAGCAGCGGGGCATGCGCTTCCGCTACAAGTGCGAGGGGCGCTCCGCGG
 GCAGCATCCCAGGCGAGAGGAGCACAGATACCACCAAGACCCACCCACCATCA
 AGATCAATGGCTACACAGGACCAGGGACAGTGCGCATCTCCCTGGTCACCAAGG
 ACCCTCCTCACCGGCCTCACCCCCACGAGCTTGTAGGAAAGGACTGCCGGGATG

GCTTCTATGAGGCTGAGCTCTGCCCCGACCGCTGCATCCACAGTTTCCAGAACC
 TGGGAATCCAGTGTGTGAAGAAGCGGGACCTGGAGCAGGCTATCAGTCAGCGCA
 TCCAGACCAACAACAACCCCTTCCAAGTTCTATAGAAGAGCAGCGTGGGGACT
 ACGACCTGAATGCTGTGCGGCTCTGCTTCCAGGTGACAGTGCGGGACCCATCAG
 5 GCAGGCCCCCTCCGCCTGCCGCCTGTCCTTTCTCATCCCATCTTTGACAATCGTG
 CCCCCAACACTGCCGAGCTCAAGATCTGCCGAGTGAACCGAAACTCTGGCAGCT
 GCCTCGGTGGGGATGAGATCTTCCCTACTGTGTGACAAGGTGCAGAAAGAGGACA
 TTGAGGTGTATTTACGGGACCAGGCTGGGAGGCCCCGAGGCTCCTTTTCGCAAG
 CTGATGTGCACCGACAAGTGGCCATTGTGTTCCGGACCCCTCCCTACGCAGACC
 10 CCAGCCTGCAGGCTCCTGTGCGTGTCTCCATGCAGCTGCGGCGGCCTTCCGACC
 GGGAGCTCAGTGAGCCCATGGAATTCCAGTACCTGCCAGATACAGACGATCGTC
 ACCGGATTGAGGAGAAACGTAAAAGGACATATGAGACCTTCAAGAGCATCATGA
 AGAAGAGTCCTTTAGCGGACCCACCGACCCCCGGCCTCCACCTCGACGCATTG
 CTGTGCCTTCCCGCAGCTCAGCTTCTGTCCCCAAGCCAGCACCCCAGCCCTATC
 15 CCTTTACGTCATCCCTGAGCACCATCAACTATGATGAGTTTCCCACCATGGTGT
 TTCCTTCTGGGCAGATCAGCCAGGCCTCGGCCTTGGCCCCGGCCCCCTCCCCAAG
 TCCTGCCCCAGGCTCCAGCCCCCTGCCCCCTGCTCCAGCCATGGTATCAGCTCTGG
 CCCAGGCCCCAGCCCCCTGTCCAGTCCCTAGCCCCAGGCCCTCCTCAGGCTGTGG
 CCCCACCTGCCCCCAAGCCCACCCAGGCTGGGGAAGGAACGCTGTCAGAGGCCC
 20 TGCTGCAGCTGCAGTTTGATGATGAAGACCTGGGGGCCTTGCTTGGCAACAGCA
 CAGACCCAGCTGTGTTACAGACCTGGCATCCGTCGACAACTCCGAGTTTCAGC
 AGCTGCTGAACCAGGGCATACTGTGGCCCCCACACAACTGAGCCCATGCTGA
 TGGAGTACCCTGAGGCTATAACTCGCCTAGTGACAGGGGCCCAGAGGCCCCCCC
 ACCCAGCTCCTGCTCCACTGGGGGCCCCGGGGCTCCCCAATGGCCTCCTTTCAG
 25 GAGATGAAGACTTCTCCTCCATTGCGGACATGGACTTCTCAGCCCTGCTGAGTC
 AGATCAGCTCCTAAGGGGGTGACGCCTGCCCTCCCCAGAGCACTGGGTTGCAGG
 GGATTGAAGCCCTCCAAAAGCACTTACGGATTCTGGTGGGGTGTGTTCCAACCTG
 CCCCCAACTTTGTGGATGTCTTCTTGGAGGGGGGAGCCATATTTTATTCTTTT
 ATTGTCAGTATCTGTATCTCTCTCTCTTTTTGGAGGTGCTTAAGCAGAAGCATT
 30 AACTTCTCTGGAAAGGGGGGAGCTGGGGAAACTCAAACCTTTCCCCTGTCCTGA
 TGGTCAGCTCCCTTCTCTGTAGGGAACCTCTGGGGTCCCCCATCCCCATCCTCCA
 GCTTCTGGTACTCTCCTAGAGACAGAAGCAGGCTGGAGGTAAGGCCTTTGAGCC

CACAAAGCCTTATCAAGTGTCTTCCATCATGGATTCATTACAGCTTAATCAAAA
 TAACGCCCCAGATAACCAGCCCCTGTATGGCACTGGCATTGTCCCTGTGCCTAAC
 ACCAGCGTTTGAGGGGCTGGCCTTCCTGCCCTACAGAGGTCTCTGCCGGCTCTT
 TCCTTGCTCAACCATGGCTGAAGGAAACCAGTGCAACAGCACTGGCTCTCTCCA
 5 GGATCCAGAAGGGGTTTGGTCTGGGACTTCCTTGCTCTCCCTCTTCTCAAGTGC
 CTTAATAGTAGGGTAAGTTGTTAAGAGTGGGGGAGAGCAGGCTGGCAGCTCTCC
 AGTCAGGAGGCATAGTTTTTACTGAACAATCAAAGCACTTGGACTCTTGCTCTT
 TCTACTCTGAACTAATAAATCTGTTGCCAAGCTGGCTAGAAAAAAAAAAAAAAA
 AAA

10 **Человеческий протоонкоген RELA, субъединица NF-kB (RELA), вариант транскрипта 2, мРНК NM_001145138.1 (SEQ ID NO: 19)**

AGCGCGCAGGCGCGGCCGGATTCCGGGCAGTGACGCGACGGCGGGCCGCGCGGC
 GCATTTCCGCCTCTGGCGAATGGCTCGTCTGTAGTGACGCCGCGGGCCCAGCT
 GCGACCCCGGCCCCGCCCCGGGACCCCGGCCATGGACGAACTGTTCCCCCTCA
 15 TCTTCCCGGCAGAGCCAGCCCAGGCCTCTGGCCCCTATGTGGAGATCATTGAGC
 AGCCCAAGCAGCGGGGCATGCGCTTCCGCTACAAGTGCGAGGGGCGCTCCGCGG
 GCAGCATCCCAGGCGAGAGGAGCACAGATAACCACCAAGACCCACCCACCATCA
 AGATCAATGGCTACACAGGACCAGGGACAGTGCGCATCTCCCTGGTCACCAAGG
 ACCCTCCTCACCGGCCTCACCCCCACGAGCTTGTAGGAAAGGACTGCCGGGATG
 20 GCTTCTATGAGGCTGAGCTCTGCCC GGACCGCTGCATCCACAGTTTCCAGAACC
 TGGGAATCCAGTGTGTGAAGAAGCGGGACCTGGAGCAGGCTATCAGTCAGCGCA
 TCCAGACCAACAACAACCCCTTCCAAGAAGAGCAGCGTGGGGACTACGACCTGA
 ATGCTGTGCGGCTCTGCTTCCAGGTGACAGTGCGGGACCCATCAGGCAGGCCCC
 TCCGCCTGCCGCCTGTCCTTTCTCATCCCATCTTTGACAATCGTGCCCCCAACA
 25 CTGCCGAGCTCAAGATCTGCCGAGTGAACCGAAACTCTGGCAGCTGCCTCGGTG
 GGGATGAGATCTTCCTACTGTGTGACAAGGTGCAGAAAGAGGACATTGAGGTGT
 ATTTACGGGACCAGGCTGGGAGGCCCGAGGCTCCTTTTCGCAAGCTGATGTGC
 ACCGACAAGTGGCCATTGTGTTCCGGACCCCTCCCTACGCAGACCCACGCCTGC
 AGGCTCCTGTGCGTGTCTCCATGCAGCTGCGGCGGCCTTCCGACCGGGAGCTCA
 30 GTGAGCCCATGGAATTCCAGTACCTGCCAGATAACAGACGATCGTCACCGGATTG
 AGGAGAAACGTAAAAGGACATATGAGACCTTCAAGAGCATCATGAAGAAGAGTC

CTTTCAGCGGACCCACCGACCCCCGGCCTCCACCTCGACGCATTGCTGTGCCTT
 CCCGCAGCTCAGCTTCTGTCCCCAAGCCAGCACCCCAGCCCTATCCCTTTACGT
 CATCCCTGAGCACCATCAACTATGATGAGTTTCCCACCATGGTGTTCCTTCTG
 GGCAGATCAGCCAGGCCTCGGCCTTGGCCCCGGCCCCCTCCCCAAGTCCTGCCCC
 5 AGGCTCCAGCCCCTGCCCCTGCTCCAGCCATGGTATCAGCTCTGGCCCAGGCCC
 CAGCCCCTGTCCCAGTCCTAGCCCCAGGCCCTCCTCAGGCTGTGGCCCCACCTG
 CCCCCAAGCCCACCCAGGCTGGGGAAGGAACGCTGTCAGAGGCCCTGCTGCAGC
 TGCAGTTTGATGATGAAGACCTGGGGGCCTTGCTTGGCAACAGCACAGACCCAG
 CTGTGTTTACAGACCTGGCATCCGTCGACAACTCCGAGTTTCAGCAGCTGCTGA
 10 ACCAGGGCATACTGTGGCCCCCCCACACAACTGAGCCCATGCTGATGGAGTACC
 CTGAGGCTATAACTCGCCTAGTGACAGGGGGCCCAGAGGCCCCCGACCCAGCTC
 CTGCTCCACTGGGGGGCCCCGGGGCTCCCCAATGGCCTCCTTTTCAGGAGATGAAG
 ACTTCTCCTCCATTGCGGACATGGACTTCTCAGCCCTGCTGAGTCAGATCAGCT
 CCTAAGGGGGTGACGCCTGCCCTCCCCAGAGCACTGGGTGTCAGGGGATTGAAG
 15 CCCTCCAAAAGCACTTACGGATTCTGGTGGGGTGTGTTCCAAGTCCCCCAACT
 TTGTGGATGTCTTCCTTGAGGGGGGAGCCATATTTTATTCTTTTATTGTCAGT
 ATCTGTATCTCTCTCTCTTTTTTGGAGGTGCTTAAGCAGAAGCATTAAGTCTCT
 GGAAAGGGGGGAGCTGGGGAAACTCAAACCTTTTCCCCTGTCCTGATGGTCAGCT
 CCCTTCTCTGTAGGGAACCTCTGGGGTCCCCCATCCCCATCCTCCAGCTTCTGGT
 20 ACTCTCCTAGAGACAGAAGCAGGCTGGAGGTAAGGCCTTTGAGCCCACAAAGCC
 TTATCAAGTGTCTTCCATCATGGATTCAATACAGCTTAATCAAATAACGCCCC
 AGATACCAGCCCCTGTATGGCACTGGCATTGTCCCTGTGCCTAACACCAGCGTT
 TGAGGGGCTGGCCTTCCTGCCCTACAGAGGTCTCTGCCGGCTCTTTCCTTGCTC
 AACCATGGCTGAAGGAAACCAGTGCAACAGCACTGGCTCTCTCCAGGATCCAGA
 25 AGGGGTTTGGTCTGGGACTTCCTTGCTCTCCCTCTTCTCAAGTGCCTTAATAGT
 AGGGTAAGTTGTTAAGAGTGGGGGAGAGCAGGCTGGCAGCTCTCCAGTCAGGAG
 GCATAGTTTTTACTGAACAATCAAAGCACTTGGACTCTTGCTCTTTCTACTCTG
 AACTAATAAATCTGTTGCCAAGCTGGCTAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

30 **Человеческий протоонкоген RELA, субъединица NF-kB (RELA), вариант**
транскрипта 3, мРНК NM_001243984.1 (SEQ ID NO: 20)

AGCGCGCAGGCGCGGCCGGATTCCGGGCAGTGACGCGACGGCGGGCCGCGCGGC
 GCATTTCCGCCTCTGGCGAATGGCTCGTCTGTAGTGCACGCCGCGGGCCCAGCT
 GCGACCCCGGCCCCGCCCCGGGACCCCGGCCATGGACGAACTGTTCCCCCTCA
 TCTTCCCGGCAGAGCCAGCCCAGGCCTCTGGCCCCTATGTGGAGATCATTGAGC
 5 AGCCCAAGCAGCGGGGCATGCGCTTCCGCTACAAGTGCGAGGGGCGCTCCGCGG
 GCAGCATCCCAGGCGAGAGGAGCACAGATACCACCAAGACCCACCCACCATCA
 AGATCAATGGCTACACAGGACCAGGGACAGTGCGCATCTCCCTGGTCACCAAGG
 ACCCTCCTCACCGGCCTCACCCCCACGAGCTTGTAGGAAAGGACTGCCGGGATG
 GCTTCTATGAGGCTGAGCTCTGCCCCGACCGCTGCATCCACAGTTTCCAGAACC
 10 TGGGAATCCAGTGTGTGAAGAAGCGGGACCTGGAGCAGGCTATCAGTCAGCGCA
 TCCAGACCAACAACAACCCCTTCCAAGTTCTATAGAAGAGCAGCGTGGGGACT
 ACGACCTGAATGCTGTGCGGCTCTGCTTCCAGGTGACAGTGCGGGACCCATCAG
 GCAGGCCCCCTCCGCCTGCCGCCTGTCCTTTCTCATCCCATCTTTGACAATCGTG
 CCCCCAACACTGCCGAGCTCAAGATCTGCCGAGTGAACCGAAACTCTGGCAGCT
 15 GCCTCGGTGGGGATGAGATCTTCTACTGTGTGACAAGGTGCAGAAAGAGGACA
 TTGAGGTGTATTTACGGGACCAGGCTGGGAGGCCCGAGGCTCCTTTTCGCAAG
 CTGATGTGCACCGACAAGTGGCCATTGTGTTCCGGACCCCTCCCTACGCAGACC
 CCAGCCTGCAGGCTCCTGTGCGTGTCTCCATGCAGCTGCGGCGGCCTTCCGACC
 GGGAGCTCAGTGAGCCCATGGAATTCCAGTACCTGCCAGATACAGACGATCGTC
 20 ACCGGATTGAGGAGAAACGTAAAAGGACATATGAGACCTTCAAGAGCATCATGA
 AGAAGAGTCCTTTCAGCGGACCCACCGACCCCGGCCTCCACCTCGACGCATTG
 CTGTGCCTTCCCGCAGCTCAGCTTCTGTCCCCAAGCCAGCCCCAGGCCCTCCTC
 AGGCTGTGGCCCCACCTGCCCCCAAGCCCACCCAGGCTGGGGAAGGAACGCTGT
 CAGAGGCCCTGCTGCAGCTGCAGTTTGATGATGAAGACCTGGGGGCCTTGCTTG
 25 GCAACAGCACAGACCCAGCTGTGTTACAGACCTGGCATCCGTCGACAACTCCG
 AGTTTCAGCAGCTGCTGAACCAGGGCATACTGTGGCCCCCACACAACTGAGC
 CCATGCTGATGGAGTACCCTGAGGCTATAACTCGCCTAGTGACAGGGGGCCAGA
 GGCCCCCGACCCAGCTCCTGCTCCACTGGGGGCCCCGGGGCTCCCCAATGGCC
 TCCTTTTCAGGAGATGAAGACTTCTCCTCCATTGCGGACATGGACTTCTCAGCCC
 30 TGCTGAGTCAGATCAGCTCCTAAGGGGGTGACGCCTGCCCTCCCCAGAGCACTG
 GGTTGCAGGGGATTGAAGCCCTCCAAAAGCACTTACGGATTCTGGTGGGGTGTG
 TTCCAACCTGCCCCCAACTTTGTGGATGTCTTCTTGGAGGGGGGAGCCATATTT

TATTCTTTTATTGTCAGTATCTGTATCTCTCTCTCTTTTGGAGGTGCTTAAGC
 AGAAGCATTAACCTTCTCTGGAAAGGGGGGAGCTGGGGAAACTCAAACCTTTCCC
 CTGTCCTGATGGTCAGCTCCCTTCTCTGTAGGGAACCTCTGGGGTCCCCCATCCC
 CATCCTCCAGCTTCTGGTACTCTCCTAGAGACAGAAGCAGGCTGGAGGTAAGGC
 5 CTTTGAGCCCACAAAGCCTTATCAAGTGTCTTCCATCATGGATTCATTACAGCT
 TAATCAAAATAACGCCCCAGATACCAGCCCCTGTATGGCACTGGCATTGTCCCT
 GTGCCTAACACCAGCGTTTGAGGGGCTGGCCTTCCTGCCCTACAGAGGTCTCTG
 CCGGCTCTTTCCTTGCTCAACCATGGCTGAAGGAAACCAGTGCAACAGCACTGG
 CTCTCTCCAGGATCCAGAAGGGGTTTGGTCTGGGACTTCCTTGCTCTCCCTCTT
 10 CTCAAGTGCCTTAATAGTAGGGTAAGTTGTAAAGAGTGGGGGAGAGCAGGCTGG
 CAGCTCTCCAGTCAGGAGGCATAGTTTTTACTGAACAATCAAAGCACTTGGACT
 CTTGCTCTTTCTACTCTGAACTAATAAATCTGTTGCCAAGCTGGCTAGAAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAA

Человеческий протоонкоген RELA, субъединица NF-kB (RELA), вариант
 15 **транскрипта 4, мРНК NM_001243985.1 (SEQ ID NO: 21)**

AGCGCGCAGGCGCGGCCGGATTCCGGGCAGTGACGCGACGGCGGGCCGCGCGGC
 GCATTTCCGCCTCTGGCGAATGGCTCGTCTGTAGTGACGCCGCGGGCCCAGCT
 GCGACCCCGGCCCCCGCCCCGGGACCCCGGCCATGGACGAACTGTTCCCCCTCA
 TCTTCCCGGCAGAGCCAGCCCAGGCCTCTGGCCCCTATGTGGAGATCATTGAGC
 20 AGCCCAAGCAGCGGGGCATGCGCTTCCGCTACAAGTGCGAGGGGCGCTCCGCGG
 GCAGCATCCCAGGCGAGAGGAGCACAGATACCACCAAGACCCACCCACCATCA
 AGATCAATGGCTACACAGGACCAGGGACAGTGCGCATCTCCCTGGTCACCAAGG
 ACCCTCCTCACCGGCCTCACCCCCACGAGCTTGTAGGAAAGGACTGCCGGGATG
 GCTTCTATGAGGCTGAGCTCTGCCCCGACCGCTGCATCCACAGTTTCCAGAACC
 25 TGGGAATCCAGTGTGTGAAGAAGCGGGACCTGGAGCAGGCTATCAGTCAGCGCA
 TCCAGACCAACAACAACCCCTTCCAAGTTCTATAGAAGAGCAGCGTGGGGACT
 ACGACCTGAATGCTGTGCGGCTCTGCTTCCAGGTGACAGTGCGGGACCCATCAG
 GCAGGCCCCCTCCGCCTGCCGCCTGTCCTTTCTCATCCCATCTTTGACAATCGTG
 CCCCCAACACTGCCGAGCTCAAGATCTGCCGAGTGAACCGAAACTCTGGCAGCT
 30 GCCTCGGTGGGGATGAGATCTTCTACTGTGTGACAAGGTGCAGAAAGAGGACA
 TTGAGGTGTATTTACGGGACCAGGCTGGGAGGCCCGAGGCTCCTTTTCGCAAG

CTGATGTGCACCGACAAGTGGCCATTGTGTTCCGGACCCCTCCCTACGCAGACC
 CCAGCCTGCAGGCTCCTGTGCGTGTCTCCATGCAGCTGCGGCGGCCTTCCGACC
 GGGAGCTCAGTGAGCCCATGGAATTCCAGTACCTGCCAGATACAGACGATCGTC
 ACCGGATTGAGGAGAAACGTAAAAGGACATATGAGACCTTCAAGAGCATCATGA
 5 AGAAGAGTCCTTTCAGCGGACCCACCGACCCCCGGCCTCCACCTCGACGCATTG
 CTGTGCCTTCCCGCAGCTCAGCTTCTGTCCCCAAGCCAGCACCCCAGCCCTATC
 CCTTTACGTCATCCCTGAGCACCATCAACTATGATGAGTTTCCCACCATGGTGT
 TTCCTTCTGGGCAGATCAGCCAGGCCTCGGCCTTGGCCCCGGCCCCCTCCCCAAG
 TCCTGCCCCAGGCTCCAGCCCCCTGCCCCCTGCTCCAGCCATGGTATCAGCTCTGG
 10 CCCAGAGGCCCCCGACCCAGCTCCTGCTCCACTGGGGGCCCCGGGGCTCCCCA
 ATGGCCTCCTTTCAGGAGATGAAGACTTCTCCTCCATTGCGGACATGGACTTCT
 CAGCCCTGCTGAGTCAGATCAGCTCCTAAGGGGGTGACGCCTGCCCTCCCCAGA
 GCACTGGGTTGCAGGGGATTGAAGCCCTCCAAAAGCACTTACGGATTCTGGTGG
 GGTGTGTTCCAAGTGGCCCCAAGTTTGTGGATGTCTTCCTTGGAGGGGGGAGCC
 15 ATATTTTATTCTTTTATTGTGTCAGTATCTGTATCTCTCTCTCTTTTGGAGGTGC
 TTAAGCAGAAGCATTAAGTTCTCTGGAAAGGGGGGAGCTGGGGAAACTCAAAGT
 TTTCCCCTGTCCTGATGGTCAGCTCCCTTCTCTGTAGGGAAGTCTGGGGTCCCC
 CATCCCCATCCTCCAGCTTCTGGTACTCTCCTAGAGACAGAAGCAGGCTGGAGG
 TAAGGCCTTTGAGCCCACAAAGCCTTATCAAGTGTCTTCCATCATGGATTCAAT
 20 ACAGCTTAATCAAAATAACGCCCCAGATACCAGCCCCTGTATGGCACTGGCATT
 GTCCCTGTGCCTAACACCAGCGTTTGAGGGGCTGGCCTTCCCTGCCCTACAGAGG
 TCTCTGCCGGCTCTTTCCTTGCTCAACCATGGCTGAAGGAAACCAGTGCAACAG
 CACTGGCTCTCTCCAGGATCCAGAAGGGGTTTGGTCTGGGACTTCCCTTGCTCTC
 CCTCTTCTCAAGTGCCTTAATAGTAGGGTAAGTTGTTAAGAGTGGGGGAGAGCA
 25 GGCTGGCAGCTCTCCAGTCAGGAGGCATAGTTTTTACTGAACAATCAAAGCACT
 TGGACTCTTGCTCTTTCTACTCTGAACTAATAAATCTGTTGCCAAGCTGGCTAG
 AAAAAAAAAAAAAAAAAA

Человеческий протоонкоген RELA, субъединица NF-kB (RELA), вариант транскрипта X1, мРНК XM_011545206.1 (SEQ ID NO: 22)

30 ATTCCGGGCAGTGACGCGACGGCGGGCCGCGCGGCATTTCCGCCTCTGGCGA
 ATGGCTCGTCTGTAGTGCACGCCGCGGGCCCAGCTGCGACCCCCGGCCCCGCCCC

CGGGACCCCGGCCATGGACGAACTGTTCCCCCTCATCTTCCCGGCAGAGCCAGC
 CCAGGCCTCTGGCCCCCTATGTGGAGATCATTGAGCAGCCCAAGCAGCGGGGCAT
 GCGCTTCCGCTACAAGTGCGAGGGGCGCTCCGCGGGCAGCATCCCAGGCGAGAG
 GAGCACAGATACCACCAAGACCCACCCCACCATCAAGATCAATGGCTACACAGG
 5 ACCAGGGACAGTGCGCATCTCCCTGGTCACCAAGGACCCTCCTCACCGGCCTCA
 CCCCCACGAGCTTGTAGGAAAGGACTGCCGGGATGGCTTCTATGAGGCTGAGCT
 CTGCCCCGACCGCTGCATCCACAGTTTCCAGAACCTGGGAATCCAGTGTGTGAA
 GAAGCGGGACCTGGAGCAGGCTATCAGTCAGCGCATCCAGACCAACAACAACCC
 CTTCCAAGTTCTATAGAAGAGCAGCGTGGGGACTACGACCTGAATGCTGTGCG
 10 GCTCTGCTTCCAGGTGACAGTGCGGGACCCATCAGGCAGGCCCCCTCCGCCTGCC
 GCCTGTCCTTTCTCATCCCATCTTTGACAATCGTGCCCCCAACACTGCCGAGCT
 CAAGATCTGCCGAGTGAACCGAAACTCTGGCAGCTGCCTCGGTGGGGATGAGAT
 CTTCTACTGTGTGACAAGGTGCAGAAAGACGATCGTCACCGGATTGAGGAGAA
 ACGTAAAAGGACATATGAGACCTTCAAGAGCATCATGAAGAAGAGTCCTTTCAG
 15 CGGACCCACCGACCCCCGGCCTCCACCTCGACGCATTGCTGTGCCTTCCCGCAG
 CTCAGCTTCTGTCCCCAAGCCAGCACCCCAGCCCTATCCCTTTACGTCATCCCT
 GAGCACCATCAACTATGATGAGTTTCCCACCATGGTGTTTCCTTCTGGGCAGAT
 CAGCCAGGCCTCGGCCTTGGCCCCGGCCCCCTCCCCAAGTCCTGCCCCAGGCTCC
 AGCCCCCTGCCCCCTGCTCCAGCCATGGTATCAGCTCTGGCCCAGGCCCCAGCCCC
 20 TGTCCCAGTCCTAGCCCCAGGCCCTCCTCAGGCTGTGGCCCCACCTGCCCCCAA
 GCCCACCCAGGCTGGGGAAGGAACGCTGTGAGAGGCCCTGCTGCAGCTGCAGTT
 TGATGATGAAGACCTGGGGGCCTTGCTTGGCAACAGCACAGACCCAGCTGTGTT
 CACAGACCTGGCATCCGTCGACAACTCCGAGTTTCAGCAGCTGCTGAACCAGGG
 CATACCTGTGGCCCCCCCACACAACTGAGCCCATGCTGATGGAGTACCCTGAGGC
 25 TATAACTCGCCTAGTGACAGGGGCCCAGAGGCCCCCGACCCAGCTCCTGCTCC
 ACTGGGGGCCCCGGGGCTCCCCAATGGCCTCCTTTCAGGAGATGAAGACTTCTC
 CTCCATTGCGGACATGGACTTCTCAGCCCTGCTGAGTCAGATCAGCTCCTAAGG
 GGGTGACGCCTGCCCTCCCCAGAGCACTGGGTTCAGGGGATTGAAGCCCTCCA
 AAAGCACTTACGGATTCTGGTGGGGTGTGTTCCAACCTGCCCCCAACTTTGTGGA
 30 TGTCTTCCTTGGAGGGGGGAGCCATATTTTATTCTTTTATTGTCAGTATCTGTA
 TCTCTCTCTCTTTTTGGAGGTGCTTAAGCAGAAGCATTAACCTTCTCTGGAAAGG
 GGGGAGCTGGGGAAACTCAAACCTTTTCCCCTGTCCTGATGGTCAGCTCCCTTCT

CTGTAGGGAACTCTGGGGTCCCCATCCCCATCCTCCAGCTTCTGGTACTCTCC
 TAGAGACAGAAGCAGGCTGGAGGTAAGGCCTTTGAGCCCACAAAGCCTTATCAA
 GTGTCTTCCATCATGGATTTCATTACAGCTTAATCAAAATAACGCCCCAGATAACC
 AGCCCCTGTATGGCACTGGCATTGTCCCTGTGCCTAACACCAGCGTTTGAGGGG
 5 CTGGCCTTCCTGCCCTACAGAGGTCTCTGCCGGCTCTTTCCTTGCTCAACCATG
 GCTGAAGGAAACCAGTGCAACAGCACTGGCTCTCTCCAGGATCCAGAAGGGGTT
 TGGTCTGGGACTTCCTTGCTCTCCCTCTTCTCAAGTGCCTTAATAGTAGGGTAA
 GTTGTTAAGAGTGGGGGAGAGCAGGCTGGCAGCTCTCCAGTCAGGAGGCATAGT
 TTTTACTGAACAATCAAAGCACTTGGACTCTTGCTCTTTCTACTCTGAACTAAT
 10 AAATCTGTTGCCAAGCTGG

Человеческий протоонкоген RELA, субъединица NF-kB (RELA), вариант транскрипта X2, мPHK XM_011545207.1 (SEQ ID NO: 23)

ATTCCGGGCAGTGACGCGACGGCGGGCCGCGGGCGCATTTCCGCCTCTGGCGA
 ATGGCTCGTCTGTAGTGACGCGCGGGGCCAGCTGCGACCCCGGCCCCGCCCC
 15 CGGGACCCCGGCCATGGACGAACTGTTCCCCCTCATCTTCCCGGCAGAGCCAGC
 CCAGGCCTCTGGCCCCATGTGGAGATCATTGAGCAGCCCAAGCAGCGGGGCAT
 GCGCTTCCGCTACAAGTGCGAGGGGCGCTCCGCGGGCAGCATCCCAGGCGAGAG
 GAGCACAGATAACCACCAAGACCCACCCACCATCAAGATCAATGGCTACACAGG
 ACCAGGGACAGTGCGCATCTCCCTGGTCACCAAGGACCCTCCTCACCGGCCTCA
 20 CCCCCACGAGCTTGTAGGAAAGGACTGCCGGGATGGCTTCTATGAGGCTGAGCT
 CTGCCCCGACCGCTGCATCCACAGTTTCCAGAACCTGGGAATCCAGTGTGTGAA
 GAAGCGGGACCTGGAGCAGGCTATCAGTCAGCGCATCCAGACCAACAACAACCC
 CTTCCAAGTTCCTATAGAAGAGCAGCGTGGGGACTACGACCTGAATGCTGTGCG
 GCTCTGCTTCCAGGTGACAGTGCGGGACCCATCAGGCAGGCCCCCTCCGCTGCC
 25 GCCTGTCCTTTCTCATCCCATCTTTGACAATCACGATCGTCACCGGATTGAGGA
 GAAACGTAAAAGGACATATGAGACCTTCAAGAGCATCATGAAGAAGAGTCCTTT
 CAGCGGACCCACCGACCCCGGCCTCCACCTCGACGCATTGCTGTGCCTTCCCG
 CAGCTCAGCTTCTGTCCCCAAGCCAGCACCCAGCCCTATCCCTTTACGTCATC
 CCTGAGCACCATCAACTATGATGAGTTTCCCACCATGGTGTTTCCTTCTGGGCA
 30 GATCAGCCAGGCCTCGGCCTTGGCCCCGGCCCCCTCCCCAAGTCCTGCCCCAGGC
 TCCAGCCCCCTGCCCTGCTCCAGCCATGGTATCAGCTCTGGCCCAGGCCCCAGC

CCCTGTCCCAGTCCTAGCCCCAGGCCCTCCTCAGGCTGTGGCCCCACCTGCCCC
 CAAGCCCACCCAGGCTGGGGAAGGAACGCTGTCAGAGGCCCTGCTGCAGCTGCA
 GTTTGATGATGAAGACCTGGGGGCCTTGCTTGGCAACAGCACAGACCCAGCTGT
 GTTCACAGACCTGGCATCCGTCGACAACTCCGAGTTTCAGCAGCTGCTGAACCA
 5 GGGCATACTGTGGCCCCCACACAACTGAGCCCATGCTGATGGAGTACCCTGA
 GGCTATAACTCGCCTAGTGACAGGGGGCCAGAGGCCCCCCGACCCAGCTCCTGC
 TCCACTGGGGGGCCCCGGGGCTCCCCAATGGCCTCCTTTCAGGAGATGAAGACTT
 CTCCTCCATTGCGGACATGGACTTCTCAGCCCTGCTGAGTCAGATCAGCTCCTA
 AGGGGGTGACGCCTGCCCTCCCCAGAGCACTGGGTTCAGGGGATTGAAGCCCT
 10 CCAAAAGCACTTACGGATTCTGGTGGGGTGTGTTCCAAGTCCCCCAACTTTGT
 GGATGTCTTCCTTGGAGGGGGGAGCCATATTTTATTCTTTTATTGTCAGTATCT
 GTATCTCTCTCTCTTTTGGAGGTGCTTAAGCAGAAGCATTAAGTCTCTGGA
 AGGGGGGAGCTGGGGAACTCAAAGTCTTCCCCCTGTCCTGATGGTCAGCTCCCT
 TCTCTGTAGGGAAGTCTGGGGTCCCCCATCCCCATCCTCCAGCTTCTGGTACTC
 15 TCCTAGAGACAGAAGCAGGCTGGAGGTAAGGCCTTTGAGCCCACAAAGCCTTAT
 CAAGTGTCTTCCATCATGGATTCATTACAGCTTAATCAAAATAACGCCCCAGAT
 ACCAGCCCCCTGTATGGCACTGGCATTTGTCCCTGTGCCTAACACCAGCGTTTGG
 GGGCTGGCCTTCCTGCCCTACAGAGGTCTCTGCCGGCTCTTTCCTTGCTCAACC
 ATGGCTGAAGGAAACCAGTGCAACAGCACTGGCTCTCTCCAGGATCCAGAAGGG
 20 GTTTGGTCTGGGACTTCCTTGCTCTCCCTCTTCTCAAGTGCCTTAATAGTAGGG
 TAAGTTGTTAAGAGTGGGGGAGAGCAGGCTGGCAGCTCTCCAGTCAGGAGGCAT
 AGTTTTTACTGAACAATCAAAGCACTTGGACTCTTGCTCTTCTACTCTGAACT
 AATAAATCTGTTGCCAAGCTGG

В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеотидов,
 25 кодирующая Rel-A (p65), описанный в настоящем документе, по меньшей
 мере на 80% идентична последовательности SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19,
 SEQ ID NO: 20. SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 23. В
 некоторых вариантах реализации нуклеиновая кислота, кодирующая Rel-A
 (p65), на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%,
 30 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности
 SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO:

22 или SEQ ID NO: 23. В некоторых вариантах реализации нуклеиновая кислота, кодирующая Rel-A (p65), описанный в настоящем документе, может отличаться от последовательности SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22 или SEQ ID NO: 23 на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, или 30, или более нуклеотидов.

«Линкеры» представляют собой короткие последовательности аминокислот, которые созданы природой для отделения нескольких доменов в одном белке и в целом могут быть разделены на три группы: гибкие, жесткие и расщепляемые. Chen, X., et al., 2013, Adv. Drug Deliv. Rev., 65, 1357–1369. Линкеры могут быть природными или синтетическими. Для реализации настоящего изобретения используют ряд линкеров, в том числе «гибкие линкеры». Последние богаты глицином. Klein et al., Protein Engineering, Design & Selection Vol. 27, No. 10, pp. 325–330, 2014; Priyanka et al., Protein Sci., 2013 Feb; 22(2): 153–167.

В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой синтетический линкер. Синтетический линкер может иметь длину от примерно 10 аминокислот до примерно 200 аминокислот, например, от 10 до 25 аминокислот, от 25 до 50 аминокислот, от 50 до 75 аминокислот, от 75 до 100 аминокислот, от 100 до 125 аминокислот, от 125 до 150 аминокислот, от 150 до 175 аминокислот или от 175 до 200 аминокислот. Синтетический линкер может иметь длину от 10 до 30 аминокислот, например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 аминокислот. Синтетический линкер может иметь длину от 30 до 50 аминокислот, например, от 30 до 35 аминокислот, от 35 до 40 аминокислот, от 40 до 45 аминокислот или от 45 до 50 аминокислот.

В некоторых вариантах линкер представляет собой гибкий линкер. В некоторых вариантах реализации линкер богат остатками глицина (Gly или G). В некоторых вариантах реализации линкер богат остатками серина (Ser или S). В некоторых вариантах реализации линкер богат остатками глицина и серина. В некоторых вариантах реализации линкер содержит один или

более пар остатков (GS), например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10, или пар GS. В некоторых вариантах реализации линкер содержит одну или более последовательностей Gly-Gly-Gly-Ser (GGGS), например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10, или более последовательностей GGGS. В некоторых вариантах реализации линкер содержит одну или более последовательностей Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (GGGGS), например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10, или более последовательностей GGGGS. В некоторых вариантах реализации линкер содержит одну или более последовательностей Gly-Gly-Ser-Gly (GGSG), например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10, или более последовательностей GGSG. В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой GSAAAGGSGGSGGS (SEQ ID NO: 3). В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой GGGSGGGS (SEQ ID NO: 4).

Подразумевается, что термин «нативный или природный Notch» включает все известные формы рецепторов Notch. У людей известны 4 формы Notch. Joanna Pancewicz: BMC Cancer 11(1):502 · November 2011. Семейство Notch человека включает четыре рецептора и пять лигандов.

В некоторых вариантах реализации химерный полипептид рецептора Notch содержит все или часть Notch1, Notch2, Notch3 или Notch4. В некоторых вариантах реализации химерный полипептид рецептора Notch содержит полные последовательности или часть последовательностей SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах реализации «часть» Notch содержит три домена NLR, трансмембранный домен и короткий цитозольный фрагмент, включающий нативную последовательность ядерной локализации (NLS) Notch.

Пребелок белка-гомолога 1 человеческого нейрогенного локуса Notch NP_060087.3 (SEQ ID NO: 24)

MPPLLAPLLCLALLPALAARGPRCSQPGETCLNGGKCEAANGTEACVCGGAFVG
PRCQDPNPCLSTPCKNAGTCHVDRRGVADYACSCALGFSGPLCLTPLDNACLT
NPCRNGGTCDLLTLTEYKCRCPGWSGKSCQQADPCASNPCANGGQCLPFEASY

ICHCPPSFHGPTCRQDVNECGQKPGLCRHGGTCHNEVGSYRCVCRATHTGPNCE
 RPYVPCSPSPCQNGGTCTRPTGDVTHECACLPGFTGQNCENIDDCPGNNCKNGG
 ACVDGVNTYNCRCPPPEWTGQYCTEDVDECQLMPNACQNGGTCHNTHGGYNCVVCV
 NGWTGEDCSENIDDCASAACFHGATCHDRVASFYCECPHGRTGLLCHLNDACIS
 5 NPCNEGSNCDTNPVNGKAICTCPSGYTGPAQSQDVDECSLGANPCEHAGKCINT
 LGSFECQCLQGYTGPRCEIDVNECVSNPCQNDATCLDQIGEFQCICMPGYEGVH
 CEVNTDECASSPCLHNGRCLDKINEFQCECPTGFTGHLCQYDVDECASTPCKNG
 AKCLDGPNTYTCVCTEGYTGTTHCEVDIDECDPDPCHYGSCKDGVATFTCLCRPG
 YTGHHCETNINECSSQPCRHHGGTCQDRDNAYLCFCLKGTGPNCEINLDDCASS
 10 PCDSGTCLDKIDGYECACEPGYTGSMCNINIDECAGNPCHNGGTCEDEGINGFTC
 RCPEGYHDPTCLSEVNECNSNPCVHGACRDSLNGYKCDGPGWSGTNCDINNNE
 CESNPCVNGGTCKDMTSGYVCTCREGFGSPNCQTNINECASNPCLNQGTCLDDV
 AGYKCNCLLPYTGATCEVVLAPCAPSPCRNGGECRQSEDEYESFSCVCPTGWQGG
 TCEVDINECVLSPCRHGASCQNTTHGGYRCHCQAGYSGRNCETDIDDCRPNPCHN
 15 GGSCTDGINTAFCDCLPGFRGTFCCEEDINECASDPCRNGANCTDCVDSYTCTCP
 AGFSGIHCENNTPDCTESSCFNGGTCTVDGINSFTCLCPPGFTGSYCQHDVNECD
 SQPCLHGGTCTQDGCBSYRCTCPQGYTGPNCLVHWCDSPPCKNGGKCWQHTQ
 YRCECPSGWTGLYCDVPSVSCEVAAQRQGVQDVARLCQHGGCLVDAGNTHHCRCQ
 AGYTGSYCEDLVDECSPPCQNGATCTDYLGGYSCKCVAGYHGVNCSEEIDECL
 20 SHPCQNGGTCLDLNPTYKCSGPRGTQGVHCEINVDDCNPPVDPVSRSPKCFNNG
 TCVDQVGGYSCTCPPGFVGERCEGDVNECLSNPCDARGTQNCVQVRNDFHCECR
 AGHTGRRCESVINGCKGKPCCKNGGTCAVASNTARGFICKCPAGFEGATCENDAR
 TCGSLRCLNGGTCTISGPRSPTCLCLGPFRTGPECQFPASSPCLGGNPCYNQGTCE
 PTSESPFYRCLCPAKFNGLLCHILDYSFGGGAGRDIPPLIEEACELPECQEDA
 25 GNKVCSLQCNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSCQNSA
 GCLFDGFDQRAEGQCNPLYDQYCKDHFSDGHCDQGCNSAECEWDGLDCAEHVP
 ERLAAGTLVVVVLMPPEQLRNSSFHFLRELSRVLHTNVVFKRDAHGQOMIFPYY
 GREEELRKHPIKRAAEGWAAPDALLGQVKASLLPGGSEGGRRRRELDPM DVRS
 IVYLEIDNRQCVQASSQCFQSATDVA AFLGALASLGSLNIPYKIEAVQSETVEP
 30 PPPAQLHFMYVAAAAFVLLFFVGCGLLSRKRRRQHGQLWFPEGFKVSEASKKK
 RREPLGEDSVGLKPLKNASDGALMDDNQNEWGDEDLETKKFRFEPPVLPDLDD
 QTDHRQWTQQHLDAADLRMSAMAPTPPQGEVDADCMDVNVVRGPDGFTPLMIASC

SGGGLETGNSEEEEDAPAVISDFIYQGASLHNQTDRTGETALHLAARYSRSDAA
 KRLLEASADANIQDNMGRTPPLHAAVSADAQGVFQILIRNRATDLDARMHDGTTT
 LILAARLAVEGMLEDLINSHADVNAVDDLKGSALHWAAVNNVDAAVVLLKNGA
 NKDMQNNREETPLFLAAREGSYETAKVLLDHFANRDITDHMDRLPRDIAQERMH
 5 HDIVRLLDEYNLVRSPQLHGAPLGGTPTLSPPLCSPNGYLGSLKPGVQGKKVRK
 PSSKGLACGSKEAKDLKARRKKSQDGKGCLLDSSGMLSPVDSLESPhGYLSDVA
 SPPLLSPPFQQSPSVPLNHLPGMPDTHLGIGHLNVAAPKEMAALGGGGRLAFET
 GPPRLSHLPVASGTSTVLGSSSSGGALNFTVGGSTSLNGQCEWLSRLQSGMVPNQ
 YNPLRGSVAPGPLSTQAPSLQHGMVGPLHSSLAASALSQMMSYQGLPSTRLATQ
 10 PHLVQTQQVQPQNLQMQQQNLQPANIQQQQSLQPPPPPPQPHLGVSSAASGHLG
 RSFLSGEPSQADVQPLGPSSLAVHTILPQESPALPTSLPSSLVPPVTAQAFLTP
 PSQHSYSSPVDNTPSHQLQVPEHPFLTSPSPESPDQWSSSSPHSNVSDWSEGVSS
 PPTSMQSQIARIPEAFK

Пребелок изоформы 1 белка-гомолога 2 человеческого нейrogenного
15 локуса Notch NP_077719.2 (SEQ ID NO: 25)

MPALRPALLWALLALWLCCAAPAHALQCRDGYEPCVNEGMCVITYHNGTGYCKCP
 EGFLGEYCQHRDPCEKNRCQNGGTCVAQAMLGKATCRCASGFTGEDCQYSTSHP
 CFVSRPCLNGGTCHMLSRDTYECTCQVGFTGKECQWTDACLSHPCANGSTCTTV
 ANQFSCKCLTGFTGQKCETDVNECDIPGHCQHGGTCLNLPGSYQCQCPQGFTGQ
 20 YCDSLYVPCAPSPCVNGGTCRQTGDFTFECNCLPGFEGSTCERNIDDCPNHRCQ
 NGGVCVDGVNTYNCRCPQWTGQFCTEDVDECLLQPNACQNGGTCANRNGGYGC
 VCVNGWSGDDCSENIDDCAFASCTPGSTCIDRVASFSCMCPEGKAGLLCHLDDA
 CISNPCHKGALCDTNPLNGQYICTCPQGYKGADCTEDVDECAMANSNPCEHAGK
 CVNTDGAFHCECLKGYAGPRCEMDINECHSDPCQNDATCLDKIGGFTCLCMPGF
 25 KGVHCELEINECQSNPCVNNGQCVDKVNRFQCLCPPGFTGPVCQIDIDDCSSTP
 CLNGAKCIDHPNGYECQCATGFTGVLCEENIDNCDPDPCHHGQCQDGIDSYTICI
 CNPGYMGAIQSDQIDECYSSPCLNDGRCIDLVNGYQCNCQPGTSGVNCEINFDD
 CASNPCIHGICMDGINRYSCVCSPGFTGQRCNIDIDECASNPCRKGATCINGVN
 GFRICICPEGPHHPSCYSQVNECLSNPCIHGNCTGGLSGYKCLCDAGWVGINCEV
 30 DKNECLSNPCQNGGTCNLDLVNGYRCTCKKGFKGYNCQVNIDECASNPCLNQGTG
 FDDISGYTCHCVLPYTGKNCQTVLAPCSPNPCENAAVCKESPNEFESYTCLCAPG

WQGQRCTIDIDECISKPCMNHGLCHNTQGSYMCECPPGFSGMDCEEDIDDDCLAN
 PCQNGGSCMDGVNTFSCCLCLPGFTGDKCQTDMNECLSEPCKNGGTCSDYVNSYT
 CKCQAGFDGVHCENNINECTESSCFNGGTCTVDGINSFSCCLCPVGFTGSFCLHEI
 NECSSHPCLNEGTCVDGLGTYRCSCLPGYTGKNCQTLVNLCSRS PCKNKGTCVQ
 5 KKAESQCLCPSGWAGAYCDVPNVSCDIAASRRGVLVEHLCQHSGVCINAGNTHY
 CQCPLGYTGSYCEEQLDECASNPCQHGATCSDFIGGYRCECVPGYQGVNCEYEV
 DECQNQPCQNGGTCTIDLNVHFKCSCPPGTRGLLCEENIDDCARGPHCLNGGQCM
 DRIGGYSCRCLPGFAGERCEGDINECLSNPCSSEGLDCIQLTNDYLCVCRSAF
 TGRHCETFVDVCPQMPCLNGGTCAVASNMPDGFICRCPPGFSGARQSSCGQVK
 10 CRKGEQCVHTASGPRCFCPSPRDCESGCASSPCQHGGSCHPQRQPPYYSCQCAP
 PFSGSRCELYTAPPSTPPATCLSQYCADKARDGVCDEACNSHACQWDGGDCSLT
 MENPWANCSSPLPCWDYINNQCDEL CNTVECLFDNFECQGN SKTKYDKYCADH
 FKDNHCDQGCNSEECGWDGLDCAADQPENLAEGTLVIVVLMPP EQLLQDARSFL
 RALGTL LHTNLRIKRDSQGELMVYPYYGEKSAAMKKQRMTRRSLPGEQE QE EVAG
 15 SKVFLEIDNRQCVQDS DHCFKNTDAAAALLASHAIQGTLSYPLVS VSESLTPE
 RTQLLYLLAVAVVIIILFIILLGVIMAKRKRKHGSLWLPEGFTLRRDASNHKRRE
 PVGQDAVGLKNLSVQVSEANLIGTGTSEHWVDDEGPQPKVKAEDEALLSEEDD
 PIDRRPWTQQHLEAADIRRTPSLALTPPQAEQEVDVLDVNV RGPDGCTPLMLAS
 LRGGSSDLSD EDEDAEDSSANIITDLVYQGASLQAQTDR TGEMALHLAARYSRA
 20 DAAKRLLDAGADANAQDNMGR CPLHAAVAADAQGVFQILIRNRVTDLDARMNDG
 TTPLILAAARLAVEGMVAELINCQADVNAVDDHGKSALHWAAVNNVEATLLLLK
 NGANRDMQDNKEETPLFLAAREGSYEA AKILLDHFANRDITDHMDRLPRDVARD
 RMHHDIVRLLDEYNVTPSPPGTVLTSALSPVICGPNRSFLSLKHTPMGKKSRRP
 SAKSTMPTSLPNLAKEAKDAKGSRRKKS LSEKVQLSESSVTLSPVDSLESPTY
 25 VSDTTSSPMITSPGILQASPNMLATAAPPAPVHAQH ALSFSNLHEMQPLAHGA
 STVLPSVSQLLSHHHIVSPGSGSAGSL SRLHPVPVPADWMNRMEVNETQYNEMF
 GMVLAPAEGTHPGIAPQSRPPEGKHITTPREPLPIVTFQLIPKGSIAQPAGAP
 QPQSTCPPAVAGPLPTMYQIPEMARLPSVAFPTAMMPQQDGQVAQTILPAYHPF
 PASVGKYPTPPSQHSYASSNAAERTPSHSGHLQGEHPYLTPSPESP DQWSSSSP
 30 HSASDWSDVTTSPTPGGAGGGQ RGP GTHMSEPPHNNMQVYA

**Предшественник изоформы 2 белка-гомолога 2 человеческого
нейрогенного локуса Notch NP_001186930.1 (SEQ ID NO: 26)**

MPALRPALLWALLALWLCCAAPAHALQCRDGYEPCVNEGMCVTYHNGTGYCKCP
EGFLGEYCQHRDPCEKNRCQNGGTCVAQAMLGKATCRCASGFTGEDCQYSTSHP
5 CFVSRPCLNGGTCHMLSRDTYECTCQVGFTGKECQWTDACLSHPCANGSTCTTV
ANQFSCCKLTGFTGQKCETDVNECDIPGHCQHGGTCLNLPGSYQCQCPQGFTGQ
YCDSLYVPCAPSPCVNGGTCRQTGDFTFECNCLPGFEGSTCERNIDDCPNHRCQ
NGGVCVDGVNTYNCRCPQWTGQFCTEDVDECLLQPNACQNGGTCANRNGGYGC
VCVNGWSGDDCSENIDDCAFASCTPGSTCIDRVASFSCMCPEGKAGLLCHLDDA
10 CISNPCHKGALCDTNPLNGQYICTCPQGYKGADCTEDVDECAMANSNPCEHAGK
CVNTDGAHFHCECLKGYAGPRCEMDINECHSDPCQNDATCLDKIGGFTCLCMPGF
KGVHCELEINECQSNPCVNNGQCVDKVNRQCLCPPGFTGPVCQIDIDDCSSTP
CLNGAKCIDHPNGYECQCATGFTGVLCEENIDNCDPDPCHHGQCQDGIDSYTCI
CNPGYMGAICSDQIDECYSSPCLNDGRCIDLVNGYQCNCQPGTSGVNCEINFDD
15 CASNPCIHGICMDGINRYSCVCSPGFTGQRCNIDIDECASNPCRKGATCINGVN
GFRICPEGPHHPSCYSQVNECLSNPCIHGNCTGGLSGYKCLCDAGWVGINCEV
DKNECLSNPCQNGGTCNLDLVNGYRCTCKKGFKGYNCQVNIDECASNPCLNQGTC
FDDISGYTCHCVLPYTGKNCQTVLAPCSPNPCENAAVCKESPNEFESYTCLCAPG
WQGQRTIDIDECISKPCMNHGLCHNTQGSYMCECPPGFSGMDCEEDIDDCLAN
20 PCQNGGSCMDGVNTFSCLCLPGFTGDKCQTDNMNECLSEPCKNGGTCSDYVNSYT
CKCQAGFDGVHCENNINECTESSCFNGGTCVDGINSFSCCLCPVGFTGSFCLHEI
NECSSHPCLNEGTCVDGLGTYRCSCLPGYTGKNCQTLVNLCSRSPCKNKGTCVQ
KKAESQCLCPSGWAGAYCDVPNVSCDIAASRRGVLVEHLCQHSGVCINAGNTHY
CQCPLGYTGSYCEEQLDECASNPCQHGATCSDFIGGYRCECVPGYQGVNCEYEV
25 DECQNQPCQNGGTCIDLNVNHFKCSCPPGTRGMKSSLSIFHPGHCLKL

**Предшественник белка-гомолога 3 человеческого нейрогенного локуса
Notch NP_000426.2 (SEQ ID NO: 27)**

MGPGARGRRRRRRPMSPPPPPPVRLPLLLLLLAGPGAAAPPCLDGSPCANGGR
CTQLPSREAACLCPPGWGERCQLEDPCHSGPCAGRGVCQSSVVAGTARFSCRC
30 PRGFRGPDCSLPDPCLSSPCAHGARCSVGPDGRFLCSCPPGYQGRSCRSDVDEC

RVGEPCRHHGGTCLNTPGSFRCQCPAGYTGPLCENPAVPCAPSPCRNGGTCRQSG
 DLTYDCACLPGFEGQNCENVNDDCPGHRCLNGGTCVDGVNTYNCQCPPEWTGQF
 CTEDVDECQLQPNACHNGGTCTFNTLGGHSCVVCVNGWTGESCSQNIDDCATAVCF
 HGATCHDRVASFYCACPMGKTGLLCHLDDACVSNPCHEDAICDTNPVNGRAICT
 5 CPPGFTGGACDQDVDECSIGANPCEHLGRCVNTQGSFLCQCGRGYTGPRCETDV
 NECLSGPCRNOATCLDRIGQFTCICMAGFTGTyceVDIDECQSSPCVNGGVCKD
 RVNGFSCTCPSGFSGSTCQLDVDECASTPCRNGAKCVDQPDGYECRCAEGFEGT
 LCDRNVDDCSPDPCHHGRCVDGIASFSCACAPGYTGTRCESQVDECRSQPCRHG
 GKCLDLVDKYLRCRPSGTTGVNCEVNIDDCASNPTFGVCRDGINRYDCVCQPG
 10 FTGPLCNVEINECASSPCGEGGSCVDGENGFRCLCPPGSLPPLCLPPSHPCAHE
 PCSHGICYDAPGGFRCVCEPGWSGPRCSQSLARDACESQPCRAGGTCS SDGMGF
 HCTCPPGVQGRQCELLSPCTPNPCEHGGRCESAPGQLPVCSCPQGWQGPRCQOD
 VDECAGPAPCGPHGICTNLAGSFSTCHGGYTGPSCDQDINDCDPNPCLNGGSC
 QDGVGSFSCSCLPGFAGPRCARDVDECLSNPCGPGTCTDHVASFTCTCPPGYGG
 15 FHCEQDLPCSPSSCFNGGTCTVDGVNSFSCLCRPGYTGAHCQHEADPCLSRPCL
 HGGVCSAAHPGFRCTCLESFTGPQCQTLVDWCSRQPCQNGGRCVQTGAYCLCPP
 GWSGRLCDIRSLPCREAAAQIGVRLEQLCQAGGQCVDEDSSHVCVCPEGRTGSH
 CEQEVDPCLAQPCQHGGTCRGYMGGMCECLPGYNGDNCEDDVDECASQPCQH
 GSCIDLVARVYLCSCPPGTLGVLCEINEDDCGPGPPLDSGPRCLHNGTCVDLVGG
 20 FRCTCPPGYTGLRCEADINECRSGACHAAHTRDCLQDPGGGFRCLCHAGFSGPR
 CQTVLSPCESQPCQHGGQCRPSPGPGGGLTFTCHCAQPFWGPRCERVARSCREL
 QCPVGVPCCQTPRGPRCACPPGLSGPSCRSFPGSPPGASNASCAAAPCLHGGSC
 RPAPLAPFFRCACAQGWGTGPRCEAPAAAEVSEEPRCPRAACQAKRGDQRCRE
 CNSPGCGWDGGDCSLSVGDPWRQCEALQCWRLFNNRCDPACSSPACLYDNFDC
 25 HAGGRERTCNPVYEKCADHFADGRCDQGCNTEECGWDGLDCASEVPALLARGV
 LVLTVLLPPEELLRSSADFLQRLSAILRTSLRFRLLDAHGQAMVFPYHRPSPGSE
 PRARRELAPEVIGSVVMLEIDNRLCLQSPENDHCFPDAQSAADYLGALSAVERL
 DFPYPLRDVRGEPEPEPSVPLLPLLVAGAVLLLVIILVLGVMVARRKREHSTL
 WFPEGFSLHKDVASGHKGRREPVGQDALGMKNMAKGESLMGEVATDWMDETCPE
 30 AKRLKVEEPPMGAEAAVDCRQWTQHHLVAADIRVAPAMALTPPQGDADADGMDV
 NVRGPDGFTPLMLASF CGGALEPMPTEEDEADDT SASIISDLICQGAQLGARTD
 RTGETALHLAARYARADAAKRLLDAGADTNAQDHSGRTP LHTAVTADAQGVFQI

LIRNRSTDLDARMADGSTALILAARLAVEGMVEELIASHADVNAVDELGKSALH
 WAAAVNNVEATLALLKNGANKDMQDSKEETPLFLAAREGSYEAAKLLLDHFANR
 EITDHLDRLPDVAQERLHQDIVRLLDQPSGPRSPPGPHGLGPLLCPPGAFLPG
 LKAAQSGSKKSRRPPGKAGLGPQGPRGRGKKLTACPGPLADSSVTLSPVDSL
 5 SPRPFGGPPASPGGFPLEGPYAAATATAVSLAQGGPGRAGLGRQPPGGCVLSL
 GLLNPVAVPLDWARLPPAPPGPSFLLPLAPGPQLLNPGTPVSPQERPPPYLAV
 PGHGEEYPAAGAHSSPPKARFLRVPSEHPYLTPSPESPEHWASPPPSLSDWSE
 STPSPATATGAMATTTGALPAQPLPLSVPSLAQAQTQLGPQPEVTPKRQVLA

Пребелок белка-гомолога 4 человеческого нейrogenного локуса Notch
 10 **NP_004548.3 (SEQ ID NO: 28)**

MQPPSLLLLLLLLLLLLCVSVVRPRGLLCGSFPEPCANGGTCLSLSLGQGTCQCA
 PGFLGETCQFPDPCQNAQLCQNGGSCQALLPAPLGLPSSPSPLTPSFLCTCLPG
 FTGERCQAKLEDPCPPSFCSKRGRCHI QASGRPQCSCMPGWTGEQCQLRDFCSA
 NPCVNGGVCLATYPQIQCHCPPGFEGHACERDVNECFQDPGPCPKGTSCHNTLG
 15 SFQCLCPVGQEGPRCEL RAGPCPPRGCSNGGTCQLMPEKDSTFHLCLCPPGFIG
 PDCEVNPDCVSHQCQNGGTCQDGLDITYTCLCPETWTGWDCSEDVDECETQGP
 HCRNGGTCQNSAGSFHCVCVSGWGGTSCEENLDDCIAATCAPGSTCIDRVGSFS
 CLCPPGRTGLLCHLEDMCLSQPCHGDAQCSTNPLTGSTLCLCQPGYSGPTCHQD
 LDECLMAQQGPSPCEHGGSCNLNTPGSFNCLCPPGYTGSRCEADHNECLSQPCHP
 20 GSTCLDLLATFHCLCPPGLEGQLCEVETNECASAPCLNHADCHDLLNGFQCICL
 PGFSGTRCEEDI DECRSSPCANGGQCQDQPGAFHCKCLPGFEGPRCQTEVDECL
 SDPCFVGASCLDLPGAFFCLCPSGFTGQLCEVPLCAPNLCQPKQICKDQKDKAN
 CLCPDGSPGCAPPEDNCTCHHGHCRSSCVCDVGWTGPECEAELGGCISAPCAH
 GGTCYPQPSGYNCTCPTGYTGPTCSEEMTACHSGPCLNGGSCNPSPGGYCTCP
 25 PSHTGPQCQTSTDYCVSAPCFNGGTCVNRPGTFSCLCAMGFQGPRCEGKL RPS
 ADSPCRNRATCQDSPQGPRCLCPTGYTGGSCQTLMDLCAQKPCPRNSHCLQTGP
 SFHCLCLQGTGPLCNLPLSSCQKAALSQGIDVSSLCHNGGLCVDSGPSYFCHC
 PPGFQGSLCQDHVNPCESRPCQNGATCMAQPSGYLCQCAPGYDGQNCSELDAC
 QSQPCHNHGTCTPKPGGFHCACPPGFVGLRCEGDVDECLDQPCHPTGTAACHSL
 30 ANAFYCQCLPGHTGQWCEVEIDPCHSQPCFHGGTCEATAGSPLGFICHCPKGFE
 GPTCSHRAPSCGFHHCHHGGLCLPSPKPGFPPRCACLSGYGGPDCLTPPAPKGC

GPPSPCLYNGSCSETTGLGGPGFRCSCPHSSPGPRCQKPGAKGCEGRSGDGACD
 AGCSGPGGNWDGGDCSLGVDPFWKGCPSHSRCWLLFRDGGQCHPQCDSEECCLFDG
 YDCETPPACTPAYDQYCHDHFHNGHCEKGCNTAECGWDGGDCRPEDGDPEWGPS
 LALLVVLSPPALDQQLFALARVLSLTLRVGLWVRKDRDGRDMVYPYPGARAEK
 5 LGGTRDPTYQERAAPQTQPLGKETDSL SAGFVVVMGVDL SRCGPDHPASRCPWD
 PGLLLRFLAAMAAVGALEPLLPGPLLAVHPHAGTAPPANQLPWPVLCSPVAGVI
 LLALGALLVLQLIRRRRREHGALWLPPGFTRRPRTQSAPHRRRPPLGEDSIGLK
 ALKPKAEVDEDGVVMCSGP EEGEEV GQAEETGPPSTCQLWSLSGGCGALPQAAM
 LTPPQESEMEAPDL DTRGPDGV TPLMSAVCCGEVQSGTFQGAWLGCPEPWEPLL
 10 DGGACPQANTVGTGETPLHLAARFSRPTAARRLLEAGANPNQPDRAGRTP LHAA
 VAADAREVCQLLLRSRQTAVDARTEDGTTPLMLAARLAVEDLVEELIAAQADVG
 ARDKWGKTALHWAAVNNARAARSLLOAGADKDAQDNREQTPLFLAAREGAVEV
 AQLLLGLGAARELRDQAGLAPADV AHQRNHWDLLTLLEGAGPPEARHKATPGRE
 AGPFFPRARTVSVSVPPHGGGALPRCRTLSAGAGPRGGGACLQARTWSVDLAARG
 15 GGAYSHCRSLSGVGAGGGPTPRGRRFSAGMRGPRPNPAIMRGRYGVAAGRGRV
 STDDWPCDWVALGACGSASNIPIPPCLTPSPERGSPQLDCGPPALQEMPINQG
 GEGKK

В некоторых вариантах реализации ядро Notch химерного
 полипептида рецептора Notch содержит часть SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25,
 20 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах
 реализации химерный полипептид рецептора Notch содержит от 50 до 1000
 аминокислот SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27
 или SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах реализации химерный
 полипептид рецептора Notch содержит от 50 до 900 аминокислот, от 100 до
 25 800 аминокислот, от 200 до 700 аминокислот, от 300 до 600 аминокислот, от
 400 до 500 аминокислот SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ
 ID NO: 27 или SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах реализации химерный
 полипептид рецептора Notch содержит с 1374 по 1734 аминокислоту SEQ ID
 NO: 27.

30 В некоторых вариантах реализации последовательность аминокислот
 Notch, описанная в настоящем документе, по меньшей мере на 80%

идентична соответствующей последовательности аминокислот в SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах реализации последовательность аминокислот Notch на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%,
5 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична соответствующей последовательности аминокислот в SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах реализации последовательность аминокислот Notch, описанная в настоящем документе, может отличаться от последовательности аминокислот SEQ ID
10 NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 28 на 1-50 аминокислот, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 аминокислот.

В некоторых вариантах реализации последовательность мПНК Notch,
15 описанная в настоящем документе, представляет собой SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32 или SEQ ID NO: 33.

Человеческий Notch 1 (NOTCH1), мПНК NM_017617.4 (SEQ ID NO: 29)

ATGCCGCCGCTCCTGGCGCCCCCTGCTCTGCCTGGCGCTGCTGCCCCGCGCTCGCC
GCACGAGGCCCCGCGATGCTCCCAGCCCGGTGAGACCTGCCTGAATGGCGGGAAG
20 TGTGAAGCGGCCAATGGCACGGAGGCCTGCGTCTGTGGCGGGGCCTTCGTGGGC
CCGCGATGCCAGGACCCCAACCCGTGCCTCAGCACCCCTGCAAGAACGCCGGG
ACATGCCACGTGGTGGACCGCAGAGGCGTGGCAGACTATGCCTGCAGCTGTGCC
CTGGGCTTCTCTGGGCCCCCTCTGCCTGACACCCCTGGACAATGCCTGCCTCACC
AACCCCTGCCGCAACGGGGGCACCTGCGACCTGCTCACGCTGACGGAGTACAAG
25 TGCCGCTGCCCCGCCGGCTGGTCAGGGAAATCGTGCCAGCAGGCTGACCCGTGC
GCCTCCAACCCCTGCGCCAACGGTGGCCAGTGCCTGCCCTTCGAGGCCTCCTAC
ATCTGCCACTGCCACCCAGCTTCCATGGCCCCACCTGCCGGCAGGATGTCAAC
GAGTGTGGCCAGAAGCCCGGGCTTTGCCGCCACGGAGGCACCTGCCACAACGAG
GTCGGCTCCTACCGCTGCGTCTGCCGCGCCACCCACACTGGCCCCAACTGCGAG
30 CGGCCCTACGTGCCCTGCAGCCCCTCGCCCTGCCAGAACGGGGGCACCTGCCGC
CCCACGGGCGACGTCACCCACGAGTGTGCCTGCCTGCCAGGCTTCACCGGCCAG

AACTGTGAGGAAAATATCGACGATTGTCCAGGAAACAACCTGCAAGAACGGGGGT
 GCCTGTGTGGACGGCGTGAACACCTACAACCTGCCGCTGCCCCGCCAGAGTGGACA
 GGTCACTACTGTACCGAGGATGTGGACGAGTGCCAGCTGATGCCAAATGCCTGC
 CAGAACGGCGGGACCTGCCACAACACCCACGGTGGCTACAACCTGCGTGTGTGTC
 5 AACGGCTGGACTGGTGAGGACTGCAGCGAGAACATTGATGACTGTGCCAGCGCC
 GCCTGCTTCCACGGCGCCACCTGCCATGACCGTGTGGCCTCCTTCTACTGCGAG
 TGTCCCCATGGCCGCACAGGTCTGCTGTGCCACCTCAACGACGCATGCATCAGC
 AACCCCTGTAACGAGGGCTCCAACCTGCGACACCAACCCTGTCAATGGCAAGGCC
 ATCTGCACCTGCCCCCTCGGGGTACACGGGCCCCGGCCTGCAGCCAGGACGTGGAT
 10 GAGTGCTCGCTGGGTGCCAACCCTGCGAGCATGCGGGCAAGTGCATCAACACG
 CTGGGCTCCTTCGAGTGCCAGTGTCTGCAGGGCTACACGGGCCCCCGATGCGAG
 ATCGACGTCAACGAGTGCGTCTCGAACCCGTGCCAGAACGACGCCACCTGCCTG
 GACCAGATTGGGGAGTTCCAGTGCATCTGCATGCCCCGGCTACGAGGGTGTGCAC
 TGCGAGGTCAACACAGACGAGTGTGCCAGCAGCCCCTGCCTGCACAATGGCCGC
 15 TGCTGGACAAGATCAATGAGTTCCAGTGCGAGTGCCCCACGGGCTTCACTGGG
 CATCTGTGCCAGTACGATGTGGACGAGTGTGCCAGCACCCCCTGCAAGAATGGT
 GCCAAGTGCTGGACGGACCCCAACACTTACACCTGTGTGTGCACGGAAGGGTAC
 ACGGGGACGCACTGCGAGGTGGACATCGATGAGTGCGACCCCGACCCCTGCCAC
 TACGGCTCCTGCAAGGACGGCGTCGCCACCTTACCTGCCTCTGCCGCCCAGGC
 20 TACACGGGCCACCACTGCGAGACCAACATCAACGAGTGCTCCAGCCAGCCCTGC
 CGCCACGGGGGCACCTGCCAGGACCGCGACAACGCCTACCTCTGCTTCTGCCTG
 AAGGGGACCACAGGACCCAACTGCGAGATCAACCTGGATGACTGTGCCAGCAGC
 CCCTGCGACTCGGGCACCTGTCTGGACAAGATCGATGGCTACGAGTGTGCCTGT
 GAGCCGGGCTACACAGGGAGCATGTGTAACATCAACATCGATGAGTGTGCGGGC
 25 AACCCCTGCCACAACGGGGGCACCTGCGAGGACGGCATCAATGGCTTACCTGC
 CGCTGCCCCGAGGGCTACCACGACCCACCTGCCTGTCTGAGGTCAATGAGTGC
 AACAGCAACCCCTGCGTCCACGGGGCCTGCCGGGACAGCCTCAACGGGTACAAG
 TGCGACTGTGACCCTGGGTGGAGTGGGACCAACTGTGACATCAACAACAATGAG
 TGTGAATCCAACCCTTGTGTCAACGGCGGCACCTGCAAAGACATGACCAGTGGC
 30 TACGTGTGCACCTGCCGGGAGGGCTTCAGCGGTCCCAACTGCCAGACCAACATC
 AACGAGTGTGCGTCCAACCCATGTCTGAACCAGGGCACGTGTATTGACGACGTT
 GCCGGGTACAAGTGCAACTGCCTGCTGCCCTACACAGGTGCCACGTGTGAGGTG

GTGCTGGCCCCGTGTGCCCCCAGCCCCTGCAGAAACGGCGGGGAGTGCAGGCAA
 TCCGAGGACTATGAGAGCTTCTCCTGTGTCTGCCCCACGGGCTGGCAAGGGCAG
 ACCTGTGAGGTGACATCAACGAGTGC GTTCTGAGCCCCTGCCGGCACGGCGCA
 TCCTGCCAGAACACCCACGGCGGCTACCGCTGCCACTGCCAGGCCGGCTACAGT
 5 GGGCGCAACTGCGAGACCGACATCGACGACTGCCGGCCCAACCCGTGTCACAAC
 GGGGGCTCCTGCACAGACGGCATCAACACGGCCTTCTGCGACTGCCTGCCCGGC
 TTCCGGGGCACTTTCTGTGAGGAGGACATCAACGAGTGTGCCAGTGACCCCTGC
 CGCAACGGGGCCAACTGCACGGACTGCGTGGACAGCTACACGTGCACCTGCCCC
 GCAGGCTTCAGCGGGATCCACTGTGAGAACAACACGCCTGACTGCACAGAGAGC
 10 TCCTGCTTCAACGGTGGCACCTGCGTGGACGGCATCAACTCGTTCACCTGCCTG
 TGTCCACCCGGCTTCACGGGCAGCTACTGCCAGCACGATGTCAATGAGTGCGAC
 TCACAGCCCTGCCTGCATGGCGGCACCTGTCAGGACGGCTGCGGCTCCTACAGG
 TGCACCTGCCCCCAGGGCTACACTGGCCCCAACTGCCAGAACCTTGTGCACTGG
 TGTGACTCCTCGCCCTGCAAGAACGGCGGCAAATGCTGGCAGACCCACACCCAG
 15 TACCGCTGCGAGTGCCCCAGCGGCTGGACCGGCCTTTACTGCGACGTGCCAGC
 GTGTCCTGTGAGGTGGCTGCGCAGCGACAAGGTGTTGACGTTGCCCGCCTGTGC
 CAGCATGGAGGGCTCTGTGTGGACGCGGGCAACACGCACCACTGCCGCTGCCAG
 GCGGGCTACACAGGCAGCTACTGTGAGGACCTGGTGGACGAGTGCTCACCCAGC
 CCCTGCCAGAACGGGGCCACCTGCACGGACTACCTGGGCGGCTACTCCTGCAAG
 20 TGCGTGGCCGGCTACCACGGGGTGAAGTGCCTCTGAGGAGATCGACGAGTGCCTC
 TCCCACCCCTGCCAGAACGGGGGCACCTGCCTCGACCTCCCCAACACCTACAAG
 TGCTCCTGCCCACGGGGCACTCAGGGTGTGCACTGTGAGATCAACGTGGACGAC
 TGCAATCCCCCGTTGACCCCGTGTCCCGGAGCCCCAAGTGCTTTAACAACGGC
 ACCTGCGTGGACCAGGTGGGCGGCTACAGCTGCACCTGCCCGCCGGGCTTCGTG
 25 GGTGAGCGCTGTGAGGGGGATGTCAACGAGTGCCTGTCCAATCCCTGCGACGCC
 CGTGGCACCCAGAACTGCGTGCAGCGGTCAATGACTTCCACTGCGAGTGCCGT
 GCTGGTCACACCGGGCGCCGCTGCGAGTCCGTCATCAATGGCTGCAAAGGCAAG
 CCCTGCAAGAATGGGGGCACCTGCGCCGTGGCCTCCAACACCGCCCGCGGGTTT
 ATCTGCAAGTGCCCTGCGGGCTTCGAGGGCGCCACGTGTGAGAATGACGCTCGT
 30 ACCTGCGGCAGCCTGCGCTGCCTCAACGGCGGCACATGCATCTCCGGCCCCGCGC
 AGCCCCACCTGCCTGTGCCTGGGCCCCCTTCACGGGCCCCGAATGCCAGTTCCCG
 GCCAGCAGCCCCTGCCTGGGCGGCAACCCCTGCTACAACCAGGGGACCTGTGAG

CCCACATCCGAGAGCCCCTTCTACCGTTGCCTGTGCCCCGCCAAATTC AACGGG
 CTCTTGTGCCACATCCTGGACTACAGCTTCGGGGGTGGGGCCGGGCGCGACATC
 CCCCCGCCGCTGATCGAGGAGGCGTGCGAGCTGCCCCGAGTGCCAGGAGGACGCG
 GGCAACAAGGTCTGCAGCCTGCAGTGCAACAACCACGCGTGCGGCTGGGACGGC
 5 GGTGACTGCTCCCTCAACTTCAATGACCCCTGGAAGAACTGCACGCAGTCTCTG
 CAGTGCTGGAAGTACTTCAGTGACGGCCACTGTGACAGCCAGTGCAACTCAGCC
 GGCTGCCTCTTCGACGGCTTTGACTGCCAGCGTGCGGAAGGCCAGTGCAACCCC
 CTGTACGACCAGTACTGCAAGGACCACTTCAGCGACGGGCACTGCGACCAGGGC
 TGCAACAGCGCGGAGTGCGAGTGGGACGGGCTGGACTGTGCGGAGCATGTACCC
 10 GAGAGGCTGGCGGCCGGCACGCTGGTGGTGGTGGTGTGCTGATGCCGCCGGAGCAG
 CTGCGCAACAGCTCCTTCCACTTCCTGCGGGAGCTCAGCCGCGTGCTGCACACC
 AACGTGGTCTTCAAGCGTGACGCACACGGCCAGCAGATGATCTTCCCCTACTAC
 GGCCGCGAGGAGGAGCTGCGCAAGCACCCCATCAAGCGTGCCGCCGAGGGCTGG
 GCCGCACCTGACGCCCTGCTGGGCCAGGTGAAGGCCTCGCTGCTCCCTGGTGGC
 15 AGCGAGGGTGGGCGGCGGCGGAGGGAGCTGGACCCCATGGACGTCCGCGGCTCC
 ATCGTCTACCTGGAGATTGACAACCGGCAGTGTGTGCAGGCCTCCTCGCAGTGC
 TTCCAGAGTGCCACCGACGTGGCCGCATTCTTGGGAGCGCTCGCCTCGCTGGGC
 AGCCTCAACATCCCCTACAAGATCGAGGCCGTGCAGAGTGAGACCGTGGAGCCG
 CCCCCGCCGGCGCAGCTGCACTTCATGTACGTGGCGGCGGCCGCTTTGTGCTT
 20 CTGTTCTTCGTGGGCTGCGGGGTGCTGCTGTCCCGCAAGCGCCGGCGGCAGCAT
 GGCCAGCTCTGGTTCCCTGAGGGCTTCAAAGTGTCTGAGGCCAGCAAGAAGAAG
 CGGCGGGAGCCCCTCGGCGAGGACTCCGTGGGCCTCAAGCCCCTGAAGAACGCT
 TCAGACGGTGCCCTCATGGACGACAACCAGAATGAGTGGGGGGACGAGGACCTG
 GAGACCAAGAAGTTCCGGTTCGAGGAGCCCGTGGTTCTGCCTGACCTGGACGAC
 25 CAGACAGACCACCGGCAGTGGACTCAGCAGCACCTGGATGCCGCTGACCTGCGC
 ATGTCTGCCATGGCCCCCACACCGCCCCAGGGTGAGGTTGACGCCGACTGCATG
 GACGTCAATGTCCGCGGGCCTGATGGCTTCACCCCGCTCATGATCGCCTCCTGC
 AGCGGGGGCGGCCTGGAGACGGGCAACAGCGAGGAAGAGGAGGACGCGCCGGCC
 GTCATCTCCGACTTCATCTACCAGGGCGCCAGCCTGCACAACCAGACAGACCGC
 30 ACGGGCGAGACCGCCTTGACACCTGGCCGCCCGCTACTCACGCTCTGATGCCGCC
 AAGCGCCTGCTGGAGGCCAGCGCAGATGCCAACATCCAGGACAACATGGGCCGC
 ACCCCGCTGCATGCGGCTGTGTCTGCCGACGCACAAGGTGTCTTCCAGATCCTG

ATCCGGAACCGAGCCACAGACCTGGATGCCCCGCATGCATGATGGCACGACGCCA
 CTGATCCTGGCTGCCCCGCTGGCCGTGGAGGGCATGCTGGAGGACCTCATCAAC
 TCACACGCCGACGTCAACGCCGTAGATGACCTGGGCAAGTCCGCCCTGCACTGG
 GCCGCCGCCGTGAACAATGTGGATGCCGCAGTTGTGCTCCTGAAGAACGGGGCT
 5 AACAAAGATATGCAGAACAACAGGGAGGAGACACCCCTGTTTCTGGCCGCCCGG
 GAGGGCAGCTACGAGACCGCCAAGGTGCTGCTGGACCACTTTGCCAACCGGGAC
 ATCACGGATCATATGGACCGCCTGCCGCGCGACATCGCACAGGAGCGCATGCAT
 CACGACATCGTGAGGCTGCTGGACGAGTACAACCTGGTGCGCAGCCCGCAGCTG
 CACGGAGCCCCGCTGGGGGGCACGCCCCACCTGTCGCCCCCGCTCTGCTCGCCC
 10 AACGGCTACCTGGGCAGCCTCAAGCCCGGCGTGCAAGGGCAAGAAGGTCCGCAAG
 CCCAGCAGCAAAGGCCTGGCCTGTGGAAGCAAGGAGGCCAAGGACCTCAAGGCA
 CGGAGGAAGAAGTCCCAGGACGGCAAGGGCTGCCTGCTGGACAGCTCCGGCATG
 CTCTCGCCCCGTGGACTCCCTGGAGTCACCCCATGGCTACCTGTCAGACGTGGCC
 TCGCCGCCACTGCTGCCCTCCCCGTTCCAGCAGTCTCCGTCCGTGCCCTCAAC
 15 CACCTGCCTGGGATGCCCCGACACCCACCTGGGCATCGGGCACCTGAACGTGGCG
 GCCAAGCCCCGAGATGGCGGCGCTGGGTGGGGGCGGCCGGCTGGCCTTTGAGACT
 GGCCCACCTCGTCTCTCCACCTGCCTGTGGCCTCTGGCACCAGCACCGTCCTG
 GGCTCCAGCAGCGGAGGGGGCCCTGAATTTCACTGTGGGCGGGTCCACCAGTTTG
 AATGGTCAATGCGAGTGGCTGTCCCGGCTGCAGAGCGGCATGGTGCCGAACCAA
 20 TACAACCCTCTGCGGGGGAGTGTGGCACCAGGCCCCCTGAGCACACAGGCCCCC
 TCCCTGCAGCATGGCATGGTAGGCCCGCTGCACAGTAGCCTTGCTGCCAGCGCC
 CTGTCCCAGATGATGAGCTACCAGGGCCTGCCCAGCACCCGGCTGGCCACCCAG
 CCTCACCTGGTGCAGACCCAGCAGGTGCAGCCACAAAACCTTACAGATGCAGCAG
 CAGAACCTGCAGCCAGCAAACATCCAGCAGCAGCAAAGCCTGCAGCCGCCACCA
 25 CCACCACCACAGCCGCACCTTGGCGTGAGCTCAGCAGCCAGCGGCCACCTGGGC
 CGGAGCTTCCTGAGTGGAGAGCCGAGCCAGGCAGACGTGCAGCCACTGGGCCCC
 AGCAGCCTGGCGGTGCACACTATTCTGCCCCAGGAGAGCCCCGCCCTGCCACG
 TCGCTGCCATCCTCGCTGGTCCCACCCGTGACCGCAGCCCAGTTCCTGACGCCC
 CCCTCGCAGCACAGCTACTCCTCGCTGTGGACAACACCCCCAGCCACCAGCTA
 30 CAGGTGCCTGAGCACCCCTTCCTCACCCCGTCCCCTGAGTCCCCTGACCAGTGG
 TCCAGCTCGTCCCCGCATTCCAACGTCTCCGACTGGTCCGAGGGCGTCTCCAGC
 CCTCCCACCAGCATGCAGTCCCAGATCGCCCGCATTCGGAGGCCTTCAAGTAA

ACGGCGCGCCCCACGAGACCCCGGCTTCCTTTCCCAAGCCTTCGGGCGTCTGTG
 TCGCTCTGTGGATGCCAGGGCCGACCAGAGGAGCCTTTTTAAACACATGTTT
 TTATACAAAATAAGAACGAGGATTTTAATTTTTTTTAGTATTTATTTATGTACT
 TTTATTTTACACAGAAACACTGCCTTTTTATTTATATGTACTGTTTTATCTGGC
 5 CCCAGGTAGAACTTTTATCTATTCTGAGAAAACAAGCAAGTTCTGAGAGCCAG
 GGTTCCTACGTAGGATGAAAAGATTCTTCTGTGTTTATAAAATATAAACAAA
 GATTCATGATTTATAAATGCCATTTATTTATTGATTCCTTTTTTCAAATCCAA
 AAAGAAATGATGTTGGAGAAGGGAAGTTGAACGAGCATAGTCCAAAAGCTCCT
 GGGGCGTCCAGGCCGCGCCCTTTCCCGACGCCACCCAACCCAAGCCAGCCC
 10 GGCCGCTCCACCAGCATCACCTGCCTGTTAGGAGAAGCTGCATCCAGAGGCAAA
 CGGAGGCAAAGCTGGCTCACCTTCCGCACGCGGATTAATTTGCATCTGAAATAG
 GAAACAAGTGAAAGCATATGGGTAGATGTTGCCATGTGTTTTAGATGGTTTCT
 TGCAAGCATGCTTGTGAAAATGTGTTCTCGGAGTGTGTATGCCAAGAGTGCACC
 CATGGTACCAATCATGAATCTTTGTTTCAGGTTCAGTATTATGTAGTTGTTCGT
 15 TGGTTATACAAGTTCTTGGTCCCTCCAGAACCACCCCGGCCCCCTGCCCGTTCT
 TGAAATGTAGGCATCATGCATGTCAAACATGAGATGTGTGGACTGTGGCACTTG
 CCTGGGTACACACGAGGCATCCTACCCTTTTCTGGGGAAAGACACTGCCTGG
 GCTGACCCCGGTGGCGGCCCCAGCACCTCAGCCTGCACAGTGTCCCCAGGTTT
 CGAAGAAGATGCTCCAGCAACACAGCCTGGGCCCCAGCTCGCGGGACCCGACCC
 20 CCCGTGGGCTCCCGTGTTTTGTAGGAGACTTGCCAGAGCCGGGCACATTGAGCT
 GTGCAACGCCGTGGGCTGCGTCCTTTGGTCCTGTCCCCGCAGCCCTGGCAGGGG
 GCATGCGGTGCGGCAGGGGCTGGAGGGAGGCGGGGGCTGCCCTTGGGCCACCCC
 TCCTAGTTTGGGAGGAGCAGATTTTTGCAATACCAAGTATAGCCTATGGCAGAA
 AAAATGTCTGTAAATATGTTTTTAAAGGTGGATTTTGTTTAAAAAATCTTAATG
 25 AATGAGTCTGTTGTGTGTCATGCCAGTGAGGGACGTCAGACTTGGCTCAGCTCG
 GGGAGCCTTAGCCGCCCATGCACTGGGGACGCTCCGCTGCCGTGCCGCCTGCAC
 TCCTCAGGGCAGCCTCCCCCGGCTCTACGGGGGCGCGTGGTGCCATCCCCAGG
 GGGCATGACCAGATGCGTCCCAAGATGTTGATTTTTACTGTGTTTTATAAAATA
 GAGTGTAGTTTACAGAAAAAGACTTTAAAAGTGATCTACATGAGGAACTGTAGA
 30 TGATGTATTTTTTTCATCTTTTTGTAACTGATTTGCAATAAAAATGATACTG
 ATGGTGATCTGGCTTCCAAAAA

Человеческий Notch 2 (NOTCH2), вариант транскрипта 1, мРНК
NM_024408.3 (SEQ ID NO: 30)

GCTTGCGGTGGGAGGAGGCGGCTGAGGCGGAAGGACACACGAGGCTGCTTCGTT
GCACACCCGAGAAAGTTTCAGCCAAACTTCGGGCGGCGGCTGAGGCGGCGGCCG
5 AGGAGCGGCGGACTCGGGGCGCGGGGAGTCGAGGCATTTGCGCCTGGGCTTCGG
AGCGTAGCGCCAGGGCCTGAGCCTTTGAAGCAGGAGGAGGGAGAGAGAGTGG
GGCTCCTCTATCGGGACCCCTCCCATGTGGATCTGCCAGGCGGCGGCGGCG
GCGGCGGAGGAGGAGGCGACCGAGAAGATGCCCGCCCTGCGCCCCGCTCTGCTG
TGGGCGCTGCTGGCGCTCTGGCTGTGCTGCGCGGCCCCCGCGCATGCATTGCAG
10 TGTCGAGATGGCTATGAACCTGTGTAAATGAAGGAATGTGTGTTACCTACCAC
AATGGCACAGGATACTGCAATGTCCAGAAGGCTTCTTGGGGGAATATTGTCAA
CATCGAGACCCCTGTGAGAAGAACCGCTGCCAGAATGGTGGGACTTGTGTGGCC
CAGGCCATGCTGGGGAAAGCCACGTGCCGATGTGCCTCAGGGTTTACAGGAGAG
GACTGCCAGTACTCAACATCTCATCCATGCTTTGTGTCTCGACCCTGCCTGAAT
15 GGCGGCACATGCCATATGCTCAGCCGGGATACCTATGAGTGACCTGTCAAGTC
GGGTTTACAGGTAAGGAGTGCCAATGGACGGATGCCTGCCTGTCTCATCCCTGT
GCAAATGGAAGTACCTGTACCACTGTGGCCAACCAGTTCTCCTGCAAATGCCTC
ACAGGCTTCACAGGGCAGAAATGTGAGACTGATGTCAATGAGTGTGACATTCCA
GGACACTGCCAGCATGGTGGCACCTGCCTCAACCTGCCTGGTTCTACCACTGC
20 CAGTGCCCTCAGGGCTTCACAGGCCAGTACTGTGACAGCCTGTATGTGCCCTGT
GCACCCTCACCTTGTGTCAATGGAGGCACCTGTCGGCAGACTGGTGACTTCACT
TTTGAGTGCAACTGCCTTCCAGGTTTTGAAGGGAGCACCTGTGAGAGGAATATT
GATGACTGCCCTAACACAGGTGTGAGAATGGAGGGGTTTGTGTGGATGGGGTC
AACACTTACAACCTGCCGCTGTCCCCACAATGGACAGGACAGTTCTGCACAGAG
25 GATGTGGATGAATGCCTGCTGCAGCCCAATGCCTGTCAAAATGGGGGCACCTGT
GCCAACCGCAATGGAGGCTATGGCTGTGTATGTGTCAACGGCTGGAGTGGAGAT
GACTGCAGTGAGAACATTGATGATTGTGCCTTCGCCTCCTGTACTCCAGGCTCC
ACCTGCATCGACCGTGTGGCCTCCTTCTCTTGCATGTGCCAGAGGGGAAGGCA
GGTCTCCTGTGTGTCATCTGGATGATGCATGCATCAGCAATCCTTGCCACAAGGGG
30 GCACTGTGTGACACCAACCCCTAAATGGGCAATATATTTGCACCTGCCACAA
GGCTACAAAGGGGCTGACTGCACAGAAGATGTGGATGAATGTGCCATGGCCAAT

AGCAATCCTTGTGAGCATGCAGGAAAATGTGTGAACACGGATGGCGCCTTCCAC
 TGTGAGTGTCTGAAGGGTTATGCAGGACCTCGTTGTGAGATGGACATCAATGAG
 TGCCATTTCAGACCCCTGCCAGAATGATGCTACCTGTCTGGATAAGATTGGAGGC
 TTCACATGTCTGTGCATGCCAGGTTTCAAAGGTGTGCATTGTGAATTAGAAATA
 5 AATGAATGTCAGAGCAACCCTTGTGTGAACAATGGGCAGTGTGTGGATAAAGTC
 AATCGTTTCCAGTGCCCTGTGTCTCCTGGTTTCACTGGGCCAGTTTGCCAGATT
 GATATTGATGACTGTTCCAGTACTCCGTGTCTGAATGGGGCAAAGTGTATCGAT
 CACCCGAATGGCTATGAATGCCAGTGTGCCACAGGTTTCACTGGTGTGTTGTGT
 GAGGAGAACATTGACAACCTGTGACCCCGATCCTTGCCACCATGGTCAGTGTGAG
 10 GATGGTATTGATTCCCTACACCTGCATCTGCAATCCCGGGTACATGGGCGCCATC
 TGCAGTGACCAGATTGATGAATGTTACAGCAGCCCTTGCCTGAACGATGGTCGC
 TGCATTGACCTGGTCAATGGCTACCAGTGCAACTGCCAGCCAGGCACGTCAGGG
 GTTAATTGTGAAATTAATTTTGTGACTGTGCAAGTAACCCTTGTATCCATGGA
 ATCTGTATGGATGGCATTAAATCGCTACAGTTGTGTCTGCTCACCAGGATTCACA
 15 GGGCAGAGATGTAACATTGACATTGATGAGTGTGCCTCCAATCCCTGTGCAAG
 GGTGCAACATGTATCAACGGTGTGAATGGTTTCCGCTGTATATGCCCCGAGGGA
 CCCCATCACCCCAGCTGCTACTCACAGGTGAACGAATGCCTGAGCAATCCCTGC
 ATCCATGGAACTGTACTGGAGGTCTCAGTGGATATAAGTGTCTCTGTGATGCA
 GGCTGGGTTGGCATCAACTGTGAAGTGGACAAAAATGAATGCCTTTCGAATCCA
 20 TGCCAGAATGGAGGAACTTGTGACAATCTGGTGAATGGATACAGGTGTACTTGC
 AAGAAGGGCTTTAAAGGCTATAACTGCCAGGTGAATATTGATGAATGTGCCTCA
 AATCCATGCCTGAACCAAGGAACCTGCTTTGATGACATAAGTGGCTACACTTGC
 CACTGTGTGCTGCCATACACAGGCAAGAATTGTCAGACAGTATTGGCTCCCTGT
 TCCCCAAACCCTTGTGAGAATGCTGCTGTTTGC AAAGAGTCACCAAATTTTGAG
 25 AGTTATACTTGCTTGTGTGCTCCTGGCTGGCAAGGTCAGCGGTGTACCATTGAC
 ATTGACGAGTGTATCTCCAAGCCCTGCATGAACCATGGTCTCTGCCATAACACC
 CAGGGCAGCTACATGTGTGAATGTCCACCAGGCTTCAGTGGTATGGACTGTGAG
 GAGGACATTGATGACTGCCTTGCCAATCCTTGCCAGAATGGAGGTTCCCTGTATG
 GATGGAGTGAATACTTTCTCCTGCCTCTGCCTTCCGGGTTTCACTGGGGATAAG
 30 TGCCAGACAGACATGAATGAGTGTCTGAGTGAACCCTGTAAGAATGGAGGGACC
 TGCTCTGACTACGTCAACAGTTACACTTGCAAGTGCCAGGCAGGATTTGATGGA
 GTCCATTGTGAGAACAACATCAATGAGTGCCTGAGAGCTCCTGTTTCAATGGT

GGCACATGTGTTGATGGGATTAACCTCTCTTGCTTGTGCCCTGTGGGTTTC
ACTGGATCCTTCTGCCTCCATGAGATCAATGAATGCAGCTCTCATCCATGCCTG
AATGAGGGAACGTGTGTTGATGGCCTGGGTACCTACCGCTGCAGCTGCCCCCTG
GGCTACACTGGGAAAACTGTCAGACCCTGGTGAATCTCTGCAGTCGGTCTCCA
5 TGTAAAAACAAAGGTACTTGCGTTCAGAAAAAGCAGAGTCCCAGTGCCTATGT
CCATCTGGATGGGCTGGTGCCTATTGTGACGTGCCCAATGTCTCTTGTGACATA
GCAGCCTCCAGGAGAGGTGTGCTTGTGTAACACTTGTGCCAGCACTCAGGTGTC
TGCATCAATGCTGGCAACACGCATTACTGTCAGTGCCCCCTGGGCTATACTGGG
AGCTACTGTGAGGAGCAACTCGATGAGTGTGCGTCCAACCCCTGCCAGCAGGG
10 GCAACATGCAGTGACTIONCATTGGTGGATACAGATGCGAGTGTGTCCCAGGCTAT
CAGGGTGTCAACTGTGAGTATGAAGTGGATGAGTGCCAGAATCAGCCCTGCCAG
AATGGAGGCACCTGTATTGACCTTGTGAACCATTTCAGTGCTCTTGCCCCACCA
GGCACTCGGGGCCTACTCTGTGAAGAGAACATTGATGACTGTGCCCCGGGGTCCC
CATTGCCTTAATGGTGGTCAGTGCATGGATAGGATTGGAGGCTACAGTTGTCGC
15 TGCTTGCTTGCTTTGCTGGGGAGCGTTGTGAGGGAGACATCAACGAGTGCCTC
TCCAACCCCTGCAGCTCTGAGGGCAGCCTGGACTGTATACAGCTCACCAATGAC
TACCTGTGTGTTTGCCGTAGTGCCTTTACTGGCCGGCACTGTGAAACCTTCGTC
GATGTGTGTCCCCAGATGCCCTGCCTGAATGGAGGGACTTGTGCTGTGGCCAGT
AACATGCCTGATGGTTTCATTTGCCGTTGTCCCCCGGGATTTTCCGGGGCAAGG
20 TGCCAGAGCAGCTGTGGACAAGTGAAATGTAGGAAGGGGGAGCAGTGTGTGCAC
ACCGCCTCTGGACCCCGCTGCTTCTGCCCCAGTCCCCGGGACTGCGAGTCAGGC
TGTGCCAGTAGCCCCTGCCAGCACGGGGGCAGCTGCCACCCTCAGCGCCAGCCT
CCTTATTACTCCTGCCAGTGTGCCCCACCATTCTCGGGTAGCCGCTGTGAACTC
TACACGGCACCCCCCAGCACCCCTCCTGCCACCTGTCTGAGCCAGTATTGTGCC
25 GACAAAGCTCGGGATGGCGTCTGTGATGAGGCCTGCAACAGCCATGCCTGCCAG
TGGGATGGGGGTGACTGTTCTCTCACCATGGAGAACCCCTGGGCCAACTGCTCC
TCCCCACTTCCCTGCTGGGATTATATCAACAACCAGTGTGATGAGCTGTGCAAC
ACGGTCGAGTGCCTGTTTGACAACTTTGAATGCCAGGGGAACAGCAAGACATGC
AAGTATGACAAATACTGTGCAGACCCTTCAAAGACAACCACTGTGACCAGGGG
30 TGCAACAGTGAGGAGTGTGGTTGGGATGGGCTGGACTGTGCTGCTGACCAACCT
GAGAACCTGGCAGAAGGTACCCTGGTTATTGTGGTATTGATGCCACCTGAACAA
CTGCTCCAGGATGCTCGCAGCTTCTTGCGGGCACTGGGTACCCTGCTCCACACC

AACCTGCGCATTAAGCGGGACTCCCAGGGGGAACATCATGGTGTACCCCTATTAT
GGTGAGAAGTCAGCTGCTATGAAGAAACAGAGGATGACACGCAGATCCCTTCCT
GGTGAACAAGAACAGGAGGTGGCTGGCTCTAAAGTCTTTCTGGAAATTGACAAC
CGCCAGTGTGTTCAAGACTCAGACCACTGCTTCAAGAACACGGATGCAGCAGCA
5 GCTCTCCTGGCCTCTCACGCCATACAGGGGACCCTGTCATACCCTCTTGTGTCT
GTCGTGAGTGAATCCCTGACTCCAGAACGCACTCAGCTCCTCTATCTCCTTGCT
GTTGCTGTTGTCATCATTCTGTTTATTATTCTGCTGGGGGTAATCATGGCAAAA
CGAAAGCGTAAGCATGGCTCTCTCTGGCTGCCTGAAGGTTTCACTCTTCGCCGA
GATGCAAGCAATCACAAGCGTCGTGAGCCAGTGGGACAGGATGCTGTGGGGCTG
10 AAAAATCTCTCAGTGCAAGTCTCAGAAGCTAACCTAATTGGTACTGGAACAAGT
GAACACTGGGTGCGATGATGAAGGGCCCCAGCCAAAGAAAGTAAAGGCTGAAGAT
GAGGCCTTACTCTCAGAAGAAGATGACCCCATTTGATCGACGGCCATGGACACAG
CAGCACCTTGAAGCTGCAGACATCCGTAGGACACCATCGCTGGCTCTCACCCCT
CCTCAGGCAGAGCAGGAGGTGGATGTGTTAGATGTGAATGTCCGTGGCCCAGAT
15 GGCTGCACCCCATTTGATGTTGGCTTCTCTCCGAGGAGGCAGCTCAGATTTGAGT
GATGAAGATGAAGATGCAGAGGACTCTTCTGCTAACATCATCACAGACTTGGTC
TACCAGGGTGCCAGCCTCCAGGCCCAGACAGACCGGACTGGTGAGATGGCCCTG
CACCTTGCAGCCCGCTACTCACGGGCTGATGCTGCCAAGCGTCTCCTGGATGCA
GGTGCAGATGCCAATGCCCAGGACAACATGGGCCGCTGTCCACTCCATGCTGCA
20 GTGGCAGCTGATGCCCCAAGGTGTCTTCCAGATTCTGATTGCAACCGAGTAACT
GATCTAGATGCCAGGATGAATGATGGTACTACACCCCTGATCCTGGCTGCCCCG
CTGGCTGTGGAGGGAATGGTGGCAGAACTGATCAACTGCCAAGCGGATGTGAAT
GCAGTGGATGACCATGGAAAATCTGCTCTTCACTGGGCAGCTGCTGTCAATAAT
GTGGAGGCAACTCTTTTGTTGTTGAAAAATGGGGCCAACCGAGACATGCAGGAC
25 AACAAGGAAGAGACACCTCTGTTTCTTGCTGCCCCGGGAGGGGAGCTATGAAGCA
GCCAAGATCCTGTTAGACCATTTTGCCAATCGAGACATCACAGACCATATGGAT
CGTCTTCCCCGGGATGTGGCTCGGGATCGCATGCACCATGACATTGTGCGCCTT
CTGGATGAATACAATGTGACCCCAAGCCCTCCAGGCACCGTGTTGACTTCTGCT
CTCTCACCTGTCATCTGTGGGCCCAACAGATCTTTCCTCAGCCTGAAGCACACC
30 CCAATGGGCAAGAAGTCTAGACGGCCCAGTGCCAAGAGTACCATGCCTACTAGC
CTCCCTAACCTTGCCAAGGAGGCAAAGGATGCCAAGGGTAGTAGGAGGAAGAAG
TCTCTGAGTGAGAAGGTCCAACCTGTCTGAGAGTTCAGTAACTTTATCCCTGTT

GATTCCCTAGAATCTCCTCACACGTATGTTTCCGACACCACATCCTCTCCAATG
 ATTACATCCCCTGGGATCTTACAGGCCTCACCCAACCCTATGTTGGCCACTGCC
 GCCCCCTCCTGCCCCAGTCCATGCCCAGCATGCACTATCTTTTTCTAACCTTCAT
 GAAATGCAGCCTTTGGCACATGGGGCCAGCACTGTGCTTCCCTCAGTGAGCCAG
 5 TTGCTATCCCACCACCACATTGTGTCTCCAGGCAGTGGCAGTGCTGGAAGCTTG
 AGTAGGCTCCATCCAGTCCCAGTCCCAGCAGATTGGATGAACCGCATGGAGGTG
 AATGAGACCCAGTACAATGAGATGTTTGGTATGGTCCTGGCTCCAGCTGAGGGC
 ACCCATCCTGGCATAGCTCCCCAGAGCAGGCCACCTGAAGGGAAGCACATAACC
 ACCCCTCGGGAGCCCTTGCCCCCATTGTGACTTTCAGCTCATCCCTAAAGGC
 10 AGTATTGCCCAACCAGCGGGGGCTCCCCAGCCTCAGTCCACCTGCCCTCCAGCT
 GTTGCGGGCCCCCTGCCACCATGTACCAGATTCCAGAAATGGCCCGTTTGCCC
 AGTGTGGCTTTCCCCACTGCCATGATGCCCCAGCAGGACGGGCAGGTAGCTCAG
 ACCATTCTCCCAGCCTATCATCCTTTCCCAGCCTCTGTGGGCAAGTACCCACACA
 CCCCCCTTCACAGCACAGTTATGCTTCCTCAAATGCTGCTGAGCGAACACCCAGT
 15 CACAGTGGTCACCTCCAGGGTGAGCATCCCTACCTGACACCATCCCCAGAGTCT
 CCTGACCAGTGGTCAAGTTCATCACCCCACTCTGCTTCTGACTGGTCAGATGTG
 ACCACCAGCCCTACCCCTGGGGGTGCTGGAGGAGGTCAGCGGGGACCTGGGACA
 CACATGTCTGAGCCACCACACAACAACATGCAGGTTTATGCGTGAGAGAGTCCA
 CCTCCAGTGTAGAGACATAACTGACTTTTGTAATGCTGCTGAGGAACAAATGA
 20 AGGTCATCCGGGAGAGAAATGAAGAAATCTCTGGAGCCAGCTTCTAGAGGTAGG
 AAAGAGAAGATGTTCTTATTAGATAATGCAAGAGAAGCAATTCGTAGTTTCA
 CTGGGTATCTGCAAGGCTTATTGATTATTCTAATCTAATAAGACAAGTTTGTGG
 AAATGCAAGATGAATACAAGCCTTGGGTCCATGTTTACTCTCTTCTATTTGGAG
 AATAAGATGGATGCTTATTGAAGCCCAGACATTCTTGCAGCTTGGACTGCATTT
 25 TAAGCCCTGCAGGCTTCTGCCATATCCATGAGAAGATTCTACACTAGCGTCCTG
 TTGGGAATTATGCCCTGGAATTCTGCCTGAATTGACCTACGCATCTCCTCCTCC
 TTGGACATTCTTTTGTCTTCATTTGGTGCTTTTGGTTTTGCACCTCTCCGTGAT
 TGTAGCCCTACCAGCATGTTATAGGGCAAGACCTTTGTGCTTTTGATCATTCTG
 GCCCATGAAAGCAACTTTGGTCTCCTTTCCCCTCCTGTCTTCCCGGTATCCCTT
 30 GGAGTCTCACAAGGTTTACTTTGGTATGGTTCTCAGCACAAACCTTTCAAGTAT
 GTTGTCTCTTTGGAAAATGGACATACTGTATTGTGTTCTCCTGCATATATCATT
 CCTGGAGAGAGAAGGGGAGAAGAATACTTTTCTTCAACAAATTTTGGGGGCAGG

AGATCCCTTCAAGAGGCTGCACCTTAATTTTTCTTGTCTGTGTGCAGGTCTTCA
 TATAAACTTTACCAGGAAGAAGGGTGTGAGTTTGTGTTTTCTGTGTATGGGC
 CTGGTCAGTGTAAGTTTTATCCTTGATAGTCTAGTTACTATGACCCTCCCCAC
 TTTTTTAAAACCAGAAAAAGGTTTGAATGTTGGAATGACCAAGAGACAAGTTA
 5 ACTCGTGCAAGAGCCAGTTACCCACCCACAGGTCCCCCTACTTCCTGCCAAGCA
 TTCCATTGACTGCCTGTATGGAACACATTTGTCCCAGATCTGAGCATTCTAGGC
 CTGTTTCACTCACTCACCAGCATATGAACTAGTCTTAACTGTTGAGCCTTTC
 CTTTCATATCCACAGAAGACACTGTCTCAAATGTTGTACCCTTGCCATTTAGGA
 CTGAACTTTTCCTTAGCCCAAGGGACCCAGTGACAGTTGTCTTCCGTTTGTGAGA
 10 TGATCAGTCTCTACTGATTATCTTGCTGCTTAAAGGCCTGCTCACCAATCTTTC
 TTTCACACCGTGTGGTCCGTGTTACTGGTATAACCAGTATGTTCTCACTGAAGA
 CATGGACTTTATATGTTCAAGTGCAGGAATTGGAAAGTTGGACTTGTTTTCTAT
 GATCCAAAACAGCCCTATAAGAAGGTTGGAAAAGGAGGAAGTATATAGCAGCCT
 TTGCTATTTTCTGCTACCATTTCTTTTCCTCTGAAGCGGCCATGACATTCCCTT
 15 TGGCAACTAACGTAGAACTCAACAGAACATTTTCCTTTCCTAGAGTCACCTTT
 TAGATGATAATGGACAACCTATAGACTTGCTCATTGTTTCAGACTGATTGCCCCCTC
 ACCTGAATCCACTCTCTGTATTCATGCTCTTGGCAATTTCTTTGACTTTCTTTT
 AAGGGCAGAAGCATTTTAGTTAATTGTAGATAAAGAATAGTTTTCTTCCTCTTC
 TCCTTGGGCCAGTTAATAATTGGTCCATGGCTACACTGCAACTCCGTCCAGTG
 20 CTGTGATGCCCATGACACCTGCAAAATAAGTTCTGCCTGGGCATTTTGTAGATA
 TTAACAGGTGAATTCCCGACTCTTTTGGTTTGAATGACAGTTCTCATTCCCTTCT
 ATGGCTGCAAGTATGCATCAGTGCTTCCCACTTACCTGATTTGTCTGTGCGTGG
 CCCCATATGGAAACCTGCGTGTCTGTTGGCATAATAGTTTACAAATGGTTTTT
 TCAGTCCTATCCAAATTTATTGAACCAACAAAAATAATTACTTCTGCCCTGAGA
 25 TAAGCAGATTAAGTTTGTTCATTCTCTGCTTTATTCTCTCCATGTGGCAACATT
 CTGTCAGCCTCTTTTCATAGTGTGCAAACATTTTATCATTCTAAATGGTGACTCT
 CTGCCCTTGGACCCATTTATTATTACAGATGGGGAGAACCTATCTGCATGGAC
 CTCTGTGGACCACAGCGTACCTGCCCCCTTCTGCCCTCCTGCTCCAGCCCCACT
 TCTGAAAGTATCAGCTACTGATCCAGCCACTGGATATTTTATATCCTCCCTTTT
 30 CCTTAAGCACAATGTCAGACCAAATTGCTTGTTTCTTTTCTTGGACTACTTTA
 ATTTGGATCCTTTGGGTTTGGAGAAAGGGAATGTGAAAGCTGTCATTACAGACA
 ACAGGTTTCAGTGATGAGGAGGACAACACTGCCTTTCAAACTTTTTACTGATCT

CTTAGATTTTAAAGAACTCTTGAATTGTGTGGTATCTAATAAAAGGGAAGGTAAG
 ATGGATAATCACTTTCTCATTTGGGTTCTGAATTGGAGACTCAGTTTTTATGAG
 ACACATCTTTTATGCCATGTATAGATCCTCCCCTGCTATTTTTGGTTTATTTTT
 ATTGTTATAAATGCTTTCTTTCTTTGACTCCTCTTCTGCCTGCCTTTGGGGATA
 5 GGTTTTTTTTGTGTTGTTTATTTGCTTCCTCTGTTTTGTTTTAAGCATCATTTTCT
 TATGTGAGGTGGGGAAGGGAAGGTATGAGGGAAAGAGAGTCTGAGAATTAAAA
 TATTTTAGTATAAGCAATTGGCTGTGATGCTCAAATCCATTGCATCCTCTTATT
 GAATTTGCCAATTTGTAATTTTTGCATAATAAAGAACCAAAGGTGTAATGTTTT
 GTTGAGAGGTGGTTTAGGGATTTTGGCCCTAACCAATACATTGAATGTATGATG
 10 ACTATTTGGGAGGACACATTTATGTACCCAGAGGCCCCCACTAATAAGTGGTAC
 TATGGTTACTTCCTTGTGTACATTTCTCTTAAAAGTGATATTATATCTGTTTGT
 ATGAGAAACCCAGTAACCAATAAAATGACCGCATATTCCTGACTAAACGTAGTA
 AGGAAAATGCACACTTTGTTTTTACTTTTCCGTTTCATTCTAAAGGTAGTTAAG
 ATGAAATTTATATGAAAGCATTTTTATCACAAAATAAAAAAGGTTTGCCAAGCT
 15 CAGTGGTGTGTTATTTTTTATTTTCCAATACTGCATCCATGGCCTGGCAGTGTT
 ACCTCATGATGTCATAATTTGCTGAGAGAGCAAATTTTCTTTTCTTTCTGAATC
 CCACAAAGCCTAGCACCAAACCTTCTTTTTTTCTTCCTTTAATTAGATCATAAAT
 AAATGATCCTGGGGAAAAAGCATCTGTCAAATAGGAAACATCACAAAACCTGAGC
 ACTCTTCTGTGCACTAGCCATAGCTGGTGACAAACAGATGGTTGCTCAGGGACA
 20 AGGTGCCTTCCAATGGAAATGCGAAGTAGTTGCTATAGCAAGAATTGGGAACCTG
 GGATATAAGTCATAATATTAATTATGCTGTTATGTAAATGATTGGTTTGTAACA
 TTCCTTAAGTGAAATTTGTGTAGAACTTAATATACAGGATTATAAAATAATATT
 TTGTGTATAAATTTGTTATAAGTTCACATTCATACATTTATTTATAAAGTCAGT
 GAGATATTTGAACATGAAAAAAAAAA

25

Человеческий Notch 2 (NOTCH2), вариант транскрипта 2, мРНК
NM_001200001.1 (SEQ ID NO: 31)

GCTTGCGGTGGGAGGAGGCGGCTGAGGCGGAAGGACACACGAGGCTGCTTCGTT
 GCACACCCGAGAAAGTTTCAGCCAACTTCGGGCGGCGGCTGAGGCGGCGGCCG
 30 AGGAGCGGCGGACTCGGGGCGCGGGGAGTCGAGGCATTTGCGCCTGGGCTTCGG

AGCGTAGCGCCAGGGCCTGAGCCTTTGAAGCAGGAGGAGGGGAGGAGAGAGTGG
 GGCTCCTCTATCGGGACCCCTCCCCATGTGGATCTGCCCAGGCGGCGGGCGCG
 GCGGCGGAGGAGGAGGCGACCGAGAAGATGCCCCGCCCTGCGCCCCGCTCTGCTG
 TGGGCGCTGCTGGCGCTCTGGCTGTGCTGCGCGGCCCCCGCGCATGCATTGCAG
 5 TGTGAGATGGCTATGAACCTGTGTAAATGAAGGAATGTGTGTTACCTACCAC
 AATGGCACAGGATACTGCAAATGTCCAGAAGGCTTCTTGGGGGAATATTGTCAA
 CATCGAGACCCCTGTGAGAAGAACCGCTGCCAGAATGGTGGGACTTGTGTGGCC
 CAGGCCATGCTGGGGAAAGCCACGTGCCGATGTGCCTCAGGGTTTACAGGAGAG
 GACTGCCAGTACTCAACATCTCATCCATGCTTTGTGTCTCGACCCTGCCTGAAT
 10 GCGGGCACATGCCATATGCTCAGCCGGGATACCTATGAGTGCACCTGTCAAGTC
 GGGTTTACAGGTAAGGAGTGCCAATGGACGGATGCCTGCCTGTCTCATCCCTGT
 GCAAATGGAAGTACCTGTACCACTGTGGCCAACCAGTTCTCCTGCAAATGCCTC
 ACAGGCTTCACAGGGCAGAAATGTGAGACTGATGTCAATGAGTGTGACATTCCA
 GGACACTGCCAGCATGGTGGCACCTGCCTCAACCTGCCTGGTTCTTACCAGTGC
 15 CAGTGCCCTCAGGGCTTCACAGGCCAGTACTGTGACAGCCTGTATGTGCCCTGT
 GCACCCTCACCTTGTGTCAATGGAGGCACCTGTCGGCAGACTGGTGACTIONACT
 TTTGAGTGCAACTGCCTTCCAGGTTTTGAAGGGAGCACCTGTGAGAGGAATATT
 GATGACTGCCCTAACACAGGTGTGAGAATGGAGGGGTTTGTGTGGATGGGGTC
 AACACTTACAACCTGCCGCTGTCCCCCACAATGGACAGGACAGTTCTGCACAGAG
 20 GATGTGGATGAATGCCTGCTGCAGCCCAATGCCTGTCAAAATGGGGGCACCTGT
 GCCAACCGCAATGGAGGCTATGGCTGTGTATGTGTCAACGGCTGGAGTGGAGAT
 GACTGCAGTGAGAACATTGATGATTGTGCCTTCGCCTCCTGTACTCCAGGCTCC
 ACCTGCATCGACCGTGTGGCCTCCTTCTCTTGCATGTGCCCAGAGGGGAAGGCA
 GGTCTCCTGTGTCTATCTGGATGATGCATGCATCAGCAATCCTTGCCACAAGGGG
 25 GCACTGTGTGACACCAACCCCTAAATGGGCAATATATTTGCACCTGCCACAA
 GGCTACAAAGGGGCTGACTGCACAGAAGATGTGGATGAATGTGCCATGGCCAAT
 AGCAATCCTTGTGAGCATGCAGGAAAATGTGTGAACACGGATGGCGCCTTCCAC
 TGTGAGTGTCTGAAGGGTTATGCAGGACCTCGTTGTGAGATGGACATCAATGAG
 TGCCATTTCAGACCCCTGCCAGAATGATGCTACCTGTCTGGATAAGATTGGAGGC
 30 TTCACATGTCTGTGCATGCCAGGTTTTCAAAGGTGTGCATTGTGAATTAGAAATA
 AATGAATGTGAGAGCAACCCTTGTGTGAACAATGGGCAGTGTGTGGATAAAGTC
 AATCGTTTTCCAGTGCCTGTGTCTCCTGGTTTTCACTGGGCCAGTTTGCCAGATT

GATATTGATGACTGTTCCAGTACTCCGTGTCTGAATGGGGCAAAGTGTATCGAT
 CACCCGAATGGCTATGAATGCCAGTGTGCCACAGGTTTCACTGGTGTGTTGTGT
 GAGGAGAACATTGACAACCTGTGACCCCGATCCTTGCCACCATGGTCAGTGTCAG
 GATGGTATTGATTCCCTACACCTGCATCTGCAATCCCGGGTACATGGGCGCCATC
 5 TGCAGTGACCAGATTGATGAATGTTACAGCAGCCCTTGCCTGAACGATGGTCGC
 TGCATTGACCTGGTCAATGGCTACCAGTGCAACTGCCAGCCAGGCACGTGAGGG
 GTTAATTGTGAAATTAATTTTGATGACTGTGCAAGTAACCCTTGTATCCATGGA
 ATCTGTATGGATGGCATTAAATCGCTACAGTTGTGTCTGCTCACCAGGATTACACA
 GGGCAGAGATGTAACATTGACATTGATGAGTGTGCCTCCAATCCCTGTGCAAG
 10 GGTGCAACATGTATCAACGGTGTGAATGGTTTCCGCTGTATATGCCCCGAGGGA
 CCCCATCACCCAGCTGCTACTCACAGGTGAACGAATGCCTGAGCAATCCCTGC
 ATCCATGGAACTGTACTGGAGGTCTCAGTGGATATAAGTGTCTCTGTGATGCA
 GGCTGGGTGGCATCAACTGTGAAGTGGACAAAAATGAATGCCTTTCGAATCCA
 TGCCAGAATGGAGGAACTTGTGACAATCTGGTGAATGGATACAGGTGTACTTGC
 15 AAGAAGGGCTTTAAAGGCTATAACTGCCAGGTGAATATTGATGAATGTGCCTCA
 AATCCATGCCTGAACCAAGGAACCTGCTTTGATGACATAAGTGGCTACACTTGC
 CACTGTGTGCTGCCATACACAGGCAAGAATTGTCAGACAGTATTGGCTCCCTGT
 TCCCCAAACCTTGTGAGAATGCTGCTGTTTGCAAAGAGTCACCAAATTTTGAG
 AGTTATACTTGCTTGTGTGCTCCTGGCTGGCAAGGTCAGCGGTGTACCATTGAC
 20 ATTGACGAGTGTATCTCCAAGCCCTGCATGAACCATGGTCTCTGCCATAACACC
 CAGGGCAGCTACATGTGTGAATGTCCACCAGGCTTCAGTGGTATGGACTGTGAG
 GAGGACATTGATGACTGCCTTGCCAATCCTTGCCAGAATGGAGGTTCCCTGTATG
 GATGGAGTGAATACTTTCTCCTGCCTCTGCCTTCCGGGTTTCACTGGGGATAAG
 TGCCAGACAGACATGAATGAGTGTCTGAGTGAACCCTGTAAGAATGGAGGGACC
 25 TGCTCTGACTACGTCAACAGTTACACTTGCAAGTGCCAGGCAGGATTTGATGGA
 GTCCATTGTGAGAACAACATCAATGAGTGCCTGAGAGCTCCTGTTTCAATGGT
 GGCACATGTGTTGATGGGATTAACCTCCTTCTCTTGCTTGTGCCCTGTGGGTTTC
 ACTGGATCCTTCTGCCTCCATGAGATCAATGAATGCAGCTCTCATCCATGCCTG
 AATGAGGGAACGTGTGTTGATGGCCTGGGTACCTACCGCTGCAGCTGCCCCCTG
 30 GGCTTACACTGGGAAAACTGTCAGACCCTGGTGAATCTCTGCAGTCGGTCTCCA
 TGTA AAAACAAAGGTACTTGCGTT CAGAAAAAGCAGAGTCCCAGTGCCTATGT
 CCATCTGGATGGGCTGGTGCCTATTGTGACGTGCCCAATGTCTCTTGTGACATA

GCAGCCTCCAGGAGAGGTGTGCTTGTTGAACACTTGTGCCAGCACTCAGGTGTC
TGCATCAATGCTGGCAACACGCATTACTGTCAGTGCCCCCTGGGCTATACTGGG
AGCTACTGTGAGGAGCAACTCGATGAGTGTGCGTCCAACCCCTGCCAGCACGGG
GCAACATGCAGTGA CTTCATTGGTGGATACAGATGCGAGTGTGTCCCAGGCTAT
5 CAGGGTGTCAACTGTGAGTATGAAGTGGATGAGTGCCAGAATCAGCCCCTGCCAG
AATGGAGGCACCTGTATTGACCTTGTGAACCATTTCAAGTGCTCTTGCCCACCA
GGCACTCGGGGTATGAAATCATCCTTATCCATTTTCCATCCAGGGCATTGTCTT
AAGTTATAAATCCATTCTTAGTGTTTCAAGGGGATTTTATAAAATTAAAGATAGGA
AGACTAGCTTCATTCCAAGCATTTAGTTCTACATCCTAGTAATTCAAGCCATTT
10 TATTCTCCCATCTCTTGCTAGCTCTGATGTTGTGGTTTATGTTGTCAGTTTTAT
CTGGTTGTTTGGCATCTTGATATTCCATGAAACACAGAATATGGAAGGGATACA
ACATTAGCATAACATTAAAAAATTAGCCTGGTCAGTAAGATTTCTTGTTGCTTC
ACAGAAAAGCAACTAATGGCCTCTAAAATAAACAATTTACATTTAAAAA
AAAAA

15 **Человеческий Notch 3 (NOTCH3), мPHK NM_000435.2 (SEQ ID NO: 32)**

GCGGCGCGGAGGCTGGCCCCGGGACGCGCCCGGAGCCCAGGGAAGGAGGGAGGAG
GGGAGGGTTCGCGGCCGGCCGCCATGGGGCCGGGGGCCCGTGGCCGCCGCCGCCG
CCGTCGCCCCGATGTCGCCGCCACCGCCACCGCCACCCGTGCGGGCGCTGCCCT
GCTGCTGCTGCTAGCGGGGCCGGGGGCTGCAGCCCCCCTTGCCCTGGACGGAAG
20 CCCGTGTGCAAATGGAGGTCGTTGCACCCAGCTGCCCTCCCGGGAGGCTGCCTG
CCTGTGCCCCGCTGGCTGGGTGGGTGAGCGGTGTCAGCTGGAGGACCCCTGTCA
CTCAGGCCCCCTGTGCTGGCCGTGGTGTCTGCCAGAGTTCAGTGGTGGCTGGCAC
CGCCCCGATTCTCATGCCGGTGCCCCCGTGGCTTCCGAGGCCCTGACTGCTCCCT
GCCAGATCCCTGCCTCAGCAGCCCTTGTGCCACGGTGCCCGCTGCTCAGTGGG
25 GCCCCGATGGACGCTTCCTCTGCTCCTGCCCACCTGGCTACCAGGGCCGCAGCTG
CCGAAGCGACGTGGATGAGTGCCGGGTGGGTGAGCCCTGCCGCCATGGTGGCAC
CTGCCTCAACACACCTGGCTCCTTCCGCTGCCAGTGTCCAGCTGGCTACACAGG
GCCACTATGTGAGAACCCCGCGGTGCCCTGTGCACCCTCACCATGCCGTAACGG
GGGCACCTGCAGGCAGAGTGGCGACCTCACTTACGACTGTGCCTGTCTTCCTGG
30 GTTTGAGGGTCAGAATTGTGAAGTGAACGTGGACGACTGTCCAGGACACCGATG
TCTCAATGGGGGGACATGCGTGGATGGCGTCAACACCTATAACTGCCAGTGCCC

TCCTGAGTGGACAGGCCAGTTCTGCACGGAGGACGTGGATGAGTGTGAGCTGCA
 GCCCAACGCCTGCCACAATGGGGGTACCTGCTTCAACACGCTGGGTGGCCACAG
 CTGCGTGTGTGTCATGGCTGGACAGGCGAGAGCTGCAGTCAGAAATATCGATGA
 CTGTGCCACAGCCGTGTGCTTCCATGGGGCCACCTGCCATGACCGCGTGGCTTC
 5 TTTCTACTGTGCCTGCCCCATGGGCAAGACTGGCCTCCTGTGTACCTGGATGA
 CGCCTGTGTGAGCAACCCCTGCCACGAGGATGCTATCTGTGACACAAATCCGGT
 GAACGGCCGGGCCATTTGCACCTGTCTCCCGGCTTCACGGGTGGGGCATGTGA
 CCAGGATGTGGACGAGTGTCTATCGGCGCCAACCCCTGCGAGCACTTGGGCAG
 GTGCGTGAACACGCAGGGCTCCTTCCTGTGCCAGTGCGGTCGTGGCTACACTGG
 10 ACCTCGCTGTGAGACCGATGTCAACGAGTGTCTGTGCGGGGCCCTGCCGAAACCA
 GGCCACGTGCCTCGACCGCATAGGCCAGTTCACCTGTATCTGTATGGCAGGCTT
 CACAGGAACCTATTGCGAGGTGGACATTGACGAGTGTGAGAGTAGCCCCCTGTGT
 CAACGGTGGGGTCTGCAAGGACCGAGTCAATGGCTTCAGCTGCACCTGCCCCCTC
 GGGCTTCAGCGGCTCCACGTGTGAGCTGGACGTGGACGAATGCGCCAGCACGCC
 15 CTGCAGGAATGGCGCCAAATGCGTGGACCAGCCCGATGGCTACGAGTGCCGCTG
 TGCCGAGGGCTTTGAGGGCACGCTGTGTGATCGCAACGTGGACGACTGCTCCCC
 TGACCCATGCCACCATGGTCGCTGCGTGGATGGCATCGCCAGCTTCTCATGTGC
 CTGTGCTCCTGGCTACACGGGCACACGCTGCGAGAGCCAGGTGGACGAATGCCG
 CAGCCAGCCCTGCCGCCATGGCGGCAAATGCCTAGACCTGGTGGACAAGTACCT
 20 CTGCCGCTGCCCTTCTGGGACCACAGGTGTGAACTGCGAAGTGAACATTGACGA
 CTGTGCCAGCAACCCCTGCACCTTTGGAGTCTGCCGTGATGGCATCAACCGCTA
 CGACTGTGTCTGCCAACCTGGCTTCACAGGGCCCCCTTTGTAACGTGGAGATCAA
 TGAGTGTGCTTCCAGCCCATGCGGCGAGGGAGGTTCTGTGTGGATGGGGAAAA
 TGGCTTCCGCTGCCTCTGCCCCGCTGGCTCCTTGCCCCCACTCTGCCTCCCCC
 25 GAGCCATCCCTGTGCCCATGAGCCCTGCAGTCACGGCATCTGCTATGATGCACC
 TGGCGGGTTCCGCTGTGTGTGTGAGCCTGGCTGGAGTGGCCCCCGCTGCAGCCA
 GAGCCTGGCCCGAGACGCCTGTGAGTCCCAGCCGTGCAGGGCCGGTGGGACATG
 CAGCAGCGATGGAATGGGTTTCCACTGCACCTGCCCCGCTGGTGTCCAGGGACG
 TCAGTGTGAACTCCTCTCCCCCTGCACCCCGAACCCTGTGAGCATGGGGGCCG
 30 CTGCGAGTCTGCCCCCTGGCCAGCTGCCTGTCTGCTCCTGCCCCCAGGGCTGGCA
 AGGCCCACGATGCCAGCAGGATGTGGACGAGTGTGCTGGCCCCGCACCCTGTGG
 CCCTCATGGTATCTGCACCAACCTGGCAGGGAGTTTCAGCTGCACCTGCCATGG

AGGGTACACTGGCCCTTCCTGCGATCAGGACATCAATGACTGTGACCCCAACCC
 ATGCCTGAACGGTGGCTCGTGCCAAGACGGCGTGGGCTCCTTTTCCTGCTCCTG
 CCTCCCTGGTTTCGCCGGCCACGATGCGCCGCGATGTGGATGAGTGCCTGAG
 CAACCCCTGCGGCCCGGGCACCTGTACCGACCACGTGGCCTCCTTCACCTGCAC
 5 CTGCCCCGCCAGGCTACGGAGGCTTCCACTGCGAACAGGACCTGCCCCACTGCAG
 CCCCAGCTCCTGCTTCAATGGCGGGACCTGTGTGGACGGCGTGAACCTCGTTAG
 CTGCCTGTGCCGTCCCGGCTACACAGGAGCCCACTGCCAACATGAGGCAGACCC
 CTGCCTCTCGCGGCCCTGCCTACACGGGGGCGTCTGCAGCGCCGCCACCCTGG
 CTTCCGCTGCACCTGCCTCGAGAGCTTCACGGGCCCCGAGTGCCAGACGCTGGT
 10 GGATTGGTGCAGCCGCCAGCCTTGTCAAAACGGGGGTGCTGCGTCCAGACTGG
 GGCTATTGCCTTTGTCCCCCTGGATGGAGCGGACGCCTCTGTGACATCCGAAG
 CTTGCCCTGCAGGGAGGCCGCGAGCCAGATCGGGGTGCGGCTGGAGCAGCTGTG
 TCAGGCGGGTGGGCAGTGTGTGGATGAAGACAGCTCCCACTACTGCGTGTGCCC
 AGAGGGCCGTACTGGTAGCCACTGTGAGCAGGAGGTGGACCCCTGCTTGGCCCA
 15 GCCCTGCCAGCATGGGGGGACCTGCCGTGGCTATATGGGGGGCTACATGTGTGA
 GTGTCTTCCTGGCTACAATGGTGATAACTGTGAGGACGACGTGGACGAGTGTGC
 CTCCCAGCCCTGCCAGCACGGGGGTTTCATGCATTGACCTCGTGGCCCGCTATCT
 CTGCTCCTGTCCCCCAGGAACGCTGGGGGTGCTCTGCGAGATTAATGAGGATGA
 CTGCGGCCCAGGCCCACCGCTGGACTCAGGGCCCCGGTGCCTACACAATGGCAC
 20 CTGCGTGGACCTGGTGGGTGGTTTCCGCTGCACCTGTCCCCCAGGATACACTGG
 TTTGCGCTGCGAGGCAGACATCAATGAGTGTGCTCAGGTGCCTGCCACGCGGC
 ACACACCCGGGACTGCCTGCAGGACCCAGGCGGAGGTTTCCGTTGCCTTTGTCA
 TGCTGGCTTCTCAGGTCCTCGCTGTCAGACTGTCCTGTCTCCCTGCGAGTCCCA
 GCCATGCCAGCATGGAGGCCAGTGCCGTCCTAGCCCGGGTCCCTGGGGGTGGGCT
 25 GACCTTCACCTGTCACTGTGCCAGCCGTTCTGGGGTCCGCGTTGCGAGCGGGT
 GGCGCGCTCCTGCCGGGAGCTGCAGTGCCCGGTGGGCGTCCCATGCCAGCAGAC
 GCCCCGCGGGCCGCGCTGCGCCTGCCCCCAGGGTTGTGCGGACCCTCCTGCCG
 CAGCTTCCCGGGGTGCGCGCCGGGGGCCAGCAACGCCAGCTGCGCGGCCGCCCC
 CTGTCTCCACGGGGGCTCCTGCCGCCCCGCGCCGCTCGCGCCCTTCTTCCGCTG
 30 CGCTTGCGCGCAGGGCTGGACCGGGCCGCGCTGCGAGGCGCCCGCCGCGGCACC
 CGAGGTCTCGGAGGAGCCGCGGTGCCCGCGCGCCGCCTGCCAGGCCAAGCGCGG
 GGACCAGCGCTGCGACCGCGAGTGCAACAGCCCAGGCTGCGGCTGGGACGGCGG

CGACTGCTCGCTGAGCGTGGGCGACCCCTGGCGGCAATGCGAGGCGCTGCAGTG
 CTGGCGCCTCTTCAACAACAGCCGCTGCGACCCCGCCTGCAGCTCGCCCGCCTG
 CCTCTACGACAACCTTCGACTGCCACGCCGGTGGCCGCGAGCGCACTTGCAACCC
 GGTGTACGAGAAGTACTGCGCCGACCACTTTGCCGACGGCCGCTGCGACCAGGG
 5 CTGCAACACGGAGGAGTGCGGCTGGGATGGGCTGGATTGTGCCAGCGAGGTGCC
 GGCCCTGCTGGCCCGCGGCGTGCTGGTGCTCACAGTGCTGCTGCCGCCAGAGGA
 GCTACTGCGTTCCAGCGCCGACTTTCTGCAGCGGCTCAGCGCCATCCTGCGCAC
 CTCGCTGCGCTTCCGCCTGGACGCGCACGGCCAGGCCATGGTCTTCCCTTACCA
 CCGGCCTAGTCCTGGCTCCGAACCCCGGGCCGTCGGGAGCTGGCCCCCGAGGT
 10 GATCGGCTCGGTAGTAATGCTGGAGATTGACAACCGGCTCTGCCTGCAGTCGCC
 TGAGAATGATCACTGCTTCCCCGATGCCAGAGCGCCGCTGACTACCTGGGAGC
 GTTGTGAGCGGTGGAGCGCCTGGACTTCCCGTACCCACTGCGGGACGTGCGGGG
 GGAGCCGCTGGAGCCTCCAGAACCCAGCGTCCCGCTGCTGCCACTGCTAGTGGC
 GGGCGCTGTCTTGCTGCTGGTCATTCTCGTCCTGGGTGTCATGGTGGCCCCGGCG
 15 CAAGCGCGAGCACAGCACCCCTCTGGTTCCCTGAGGGCTTCTCACTGCACAAGGA
 CGTGGCCTCTGGTCACAAGGGCCGGCGGGAACCCGTGGGCCAGGACGCGCTGGG
 CATGAAGAACATGGCCAAGGGTGAGAGCCTGATGGGGGAGGTGGCCACAGACTG
 GATGGACACAGAGTGCCAGAGGCCAAGCGGCTAAAGGTAGAGGAGCCAGGCAT
 GGGGGCTGAGGAGGCTGTGGATTGCCGTCAGTGGACTCAACACCATCTGGTTGC
 20 TGCTGACATCCGCGTGGCACCAGCCATGGCACTGACACCACCACAGGGCGACGC
 AGATGCTGATGGCATGGATGTCAATGTGCGTGGCCCAGATGGCTTACCCCGCT
 AATGCTGGCTTCCTTCTGTGGGGGGGCTCTGGAGCCAATGCCAACTGAAGAGGA
 TGAGGCAGATGACACATCAGCTAGCATCATCTCCGACCTGATCTGCCAGGGGGC
 TCAGCTTGGGGCACGGACTGACCGTACTGGCGAGACTGCTTTGCACCTGGCTGC
 25 CCGTTATGCCCCGTGCTGATGCAGCCAAGCGGCTGCTGGATGCTGGGGCAGACAC
 CAATGCCCAGGACCACTCAGGCCGCACTCCCCTGCACACAGCTGTCACAGCCGA
 TGCCCAGGGTGTCTTCCAGATTCTCATCCGAAACCGCTCTACAGACTTGGATGC
 CCGCATGGCAGATGGCTCAACGGCACTGATCCTGGCGGCCCCGCCTGGCAGTAGA
 GGGCATGGTGAAGAGCTCATCGCCAGCCATGCTGATGTCAATGCTGTGGATGA
 30 GCTTGGGAAATCAGCCTTACACTGGGCTGCGGCTGTGAACAACGTGGAAGCCAC
 TTTGGCCCTGCTCAAAAATGGAGCCAATAAGGACATGCAGGATAGCAAGGAGGA
 GACCCCCCTATTCCTGGCCGCCCGCGAGGGCAGCTATGAGGCTGCCAAGCTGCT

GTTGGACCACTTTGCCAACCGTGAGATCACCGACCACCTGGACAGGCTGCCGCG
 GGACGTAGCCCAGGAGAGACTGCACCAGGACATCGTGCGCTTGCTGGATCAACC
 CAGTGGGCCCCCGCAGCCCCCCCCGGTCCCCACGGCCTGGGGCCTCTGCTCTGTCC
 TCCAGGGGCCTTCCTCCCTGGCCTCAAAGCGGCACAGTCGGGGTCCAAGAAGAG
 5 CAGGAGGCCCCCGGGAAGGCGGGGCTGGGGCCGCAGGGGCCCCGGGGCGGGG
 CAAGAAGCTGACGCTGGCCTGCCCGGGCCCCCTGGCTGACAGCTCGGTACGCT
 GTCGCCCCGTGGACTCGCTGGACTCCCCGCGGCCTTTCGGTGGGCCCCCTGCTTC
 CCCTGGTGGCTTCCCCCTTGAGGGGCCCTATGCAGCTGCCACTGCCACTGCAGT
 GTCTCTGGCACAGCTTGGTGGCCCAGGCCGGGCGGGTCTAGGGCGCCAGCCCCC
 10 TGGAGGATGTGTACTCAGCCTGGGCCTGCTGAACCCTGTGGCTGTGCCCCCTCGA
 TTGGGCCCCGGCTGCCCCACCTGCCCTCCAGGCCCTCGTTCCCTGCTGCCACT
 GGCGCCGGGACCCCAGCTGCTCAACCCAGGGACCCCCGTCTCCCCGCAGGAGCG
 GCCCCCGCCTTACCTGGCAGTCCCAGGACATGGCGAGGAGTACCCGGCGGCTGG
 GGCACACAGCAGCCCCCAAAGGCCCGCTTCCTGCGGGTCCCAGTGAGCACCC
 15 TTACCTGACCCCATCCCCGAATCCCCTGAGCACTGGGCCAGCCCCTCACCTCC
 CTCCCTCTCAGACTGGTCCGAATCCACGCCTAGCCCAGCCACTGCCACTGGGGC
 CATGGCCACCACCACTGGGGCACTGCCTGCCCAGCCACTTCCCTTGTCTGTTCC
 CAGCTCCCTTGCTCAGGCCCAGACCCAGCTGGGGCCCCAGCCGGAAGTTACCCC
 CAAGAGGCAAGTGTTGGCCTGAGACGCTCGTCAGTTCTTAGATCTTGGGGGCCT
 20 AAAGAGACCCCCGTCTGCCTCCTTTCTTTCTCTGTCTCTTCCTTCCTTTTAGT
 CTTTTTCATCCTCTTCTCTTTCCACCAACCCTCCTGCATCCTTGCCTTGCAGCG
 TGACCGAGATAGGTCATCAGCCCAGGGCTTCAGTCTTCCTTTATTTATAATGGG
 TGGGGGCTACCACCCACCCTCTCAGTCTTGTGAAGAGTCTGGGACCTCCTTCTT
 CCCCCTTCTCTCTTCCCTCATTCCTTTCTCTCTCCTTCTGGCCTCTCATTTCC
 25 TTACACTCTGACATGAATGAATTATTATTATTTTATTTTCTTTTTTTTTTTA
 CATTTTGTATAGAAACAAATTCATTTAAACAACTTATTATTATTATTTTAC
 AAAATATATATATGGAGATGCTCCCTCCCCCTGTGAACCCCCCAGTGCCCCCGT
 GGGGCTGAGTCTGTGGGCCCATTCGGCCAAGCTGGATTCTGTGTACCTAGTACA
 CAGGCATGACTGGGATCCCGTGTACCGAGTACACGACCCAGGTATGTACCAAGT
 30 AGGCACCCTTGGGCGCACCCACTGGGGCCAGGGGTCGGGGGAGTGTTGGGAGCC
 TCCTCCCCACCCACCTCCCTCACTTCACTGCATTCCAGATGGGACATGTTCCA
 TAGCCTTGCTGGGGAAGGGCCCACTGCCAACTCCCTCTGCCCCAGCCCCACCCT

TGGCCATCTCCCTTTGGGAACTAGGGGGCTGCTGGTGGGAAATGGGAGCCAGGG
 CAGATGTATGCATTCCCTTTGTGTCCCTGTAAATGTGGGACTACAAGAAGAGGAG
 CTGCCTGAGTGGTACTTTCTCTTCCTGGTAATCCTCTGGCCCAGCCTCATGGCA
 GAATAGAGGTATTTTTTAGGCTATTTTTGTAATATGGCTTCTGGTCAAAATCCCT
 5 GTGTAGCTGAATTCCCAAGCCCTGCATTGTACAGCCCCCCTCCCCTCACCAC
 CTAATAAAGGAATAGTTAACACTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

Человеческий Notch 4 (NOTCH4), мРНК NM_004557.3 (SEQ ID NO: 33)

AGACGTGAGGCTTGCAGCAGGCCGAGGAGGAAGAAGAGGGGCAGTGGGAGCAGA
 GGAGGTGGCTCCTGCCCCAGTGAGAGCTCTGAGGGTCCCTGCCTGAAGAGGGAC
 10 AGGGACCGGGGCTTGGAGAAGGGGCTGTGGAATGCAGCCCCCTTCACTGCTGCT
 GCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTATGTGTCTCAGTGGTCAGACCCAGAGGGCT
 GCTGTGTGGGAGTTTCCCAGAACCCTGTGCCAATGGAGGCACCTGCCTGAGCCT
 GTCTCTGGGACAAGGGACCTGCCAGTGTGCCCCCTGGCTTCCTGGGTGAGACGTG
 CCAGTTTCCTGACCCCTGCCAGAACGCCAGCTCTGCCAAAATGGAGGCAGCTG
 15 CCAAGCCCTGCTTCCCGCTCCCCTAGGGCTCCCCAGCTCTCCCTCTCCATTGAC
 ACCCAGCTTCTTGTGCACTTGCCTCCCTGGCTTCACTGGTGAGAGATGCCAGGC
 CAAGCTTGAAGACCCTTGTCTCCCTCCTTCTGTTCCAAAAGGGGCGCTGCCA
 CATCCAGGCCTCGGGCCGCCACAGTGCTCCTGCATGCCTGGATGGACAGGTGA
 GCAGTGCCAGCTTCGGGACTTCTGTTTACGCCAACCCATGTGTTAATGGAGGGGT
 20 GTGTCTGGCCACATAACCCAGATCCAGTGCCACTGCCCACCGGGCTTCGAGGG
 CCATGCCTGTGAACGTGATGTCAACGAGTGCTTCCAGGACCCAGGACCCTGCCC
 CAAAGGCACCTCCTGCCATAACACCCTGGGCTCCTTCCAGTGCCCTCTGCCCTGT
 GGGGCAGGAGGGTCCACGTTGTGAGCTGCGGGCAGGACCCTGCCCTCCTAGGGG
 CTGTTTGAATGGGGGCACCTGCCAGCTGATGCCAGAGAAAGACTCCACCTTTCA
 25 CCTCTGCCTCTGTCCCCAGGTTTCATAGGCCCAGACTGTGAGGTGAATCCAGA
 CAACTGTGTCAGCCACCAGTGTGAGAATGGGGGCACTTGCCAGGATGGGCTGGA
 CACCTACACCTGCCTCTGCCCAGAAACCTGGACAGGCTGGGACTGCTCCGAAGA
 TGTGGATGAGTGTGAGACCCAGGGTCCCCCTCACTGCAGAAACGGGGGCACCTG
 CCAGAACTCTGCTGGTAGCTTTCACTGCGTGTGTGTGAGTGGCTGGGGCGGCAC
 30 AAGCTGTGAGGAGAACCTGGATGACTGTATTGCTGCCACCTGTGCCCCGGGATC
 CACCTGCATTGACCGGGTGGGCTCTTTCTCCTGCCTCTGCCCACCTGGACGCAC

AGGACTCCTGTGCCACTTGGAAGACATGTGTCTGAGCCAGCCGTGCCATGGGGA
 TGCCCAATGCAGCACCAACCCCTCACAGGCTCCACACTCTGCCTGTGTCAGCC
 TGGCTATTTCGGGGCCCACCTGCCACCAGGACCTGGACGAGTGTCTGATGGCCCA
 GCAAGGCCCAAGTCCCTGTGAACATGGCGGTTCCCTGCCTCAACACTCCTGGCTC
 5 CTTCAACTGCCTCTGTCCACCTGGCTACACAGGCTCCCGTTGTGAGGCTGATCA
 CAATGAGTGCCTCTCCCAGCCCTGCCACCCAGGAAGCACCTGTCTGGACCTACT
 TGCCACCTTCCACTGCCTCTGCCCCGCCAGGCTTAGAAGGGCAGCTCTGTGAGGT
 GGAGACCAACGAGTGTGCCTCAGCTCCCTGCCTGAACCACGCGGATTGCCATGA
 CCTGCTCAACGGCTTCCAGTGCATCTGCCTGCCTGGATTCTCCGGCACCCGATG
 10 TGAGGAGGATATCGATGAGTGCAGAAGCTCTCCCTGTGCCAATGGTGGGCAGTG
 CCAGGACCAGCCTGGAGCCTTCCACTGCAAGTGTCTCCCAGGCTTTGAAGGGCC
 ACGCTGTCAAACAGAGGTGGATGAGTGCCTGAGTGACCCATGTCCCGTTGGAGC
 CAGCTGCCTTGATCTTCCAGGAGCCTTCTTTTGCCTCTGCCCCCTCTGGTTTCAC
 AGGCCAGCTCTGTGAGGTTCCCCTGTGTGCTCCCAACCTGTGCCAGCCCAAGCA
 15 GATATGTAAGGACCAGAAAGACAAGGCCAACTGCCTCTGTCTCTGATGGAAGCCC
 TGGCTGTGCCCCACCTGAGGACAACTGCACCTGCCACCACGGGCACTGCCAGAG
 ATCCTCATGTGTGTGTGACGTGGGTTGGACGGGGCCAGAGTGTGAGGCAGAGCT
 AGGGGGCTGCATCTCTGCACCCTGTGCCCATGGGGGGACCTGCTACCCCCAGCC
 CTCTGGCTACAACCTGCACCTGCCCTACAGGCTACACAGGACCCACCTGTAGTGA
 20 GGAGATGACAGCTTGTCACCTCAGGGCCATGTCTCAATGGCGGCTCCTGCAACCC
 TAGCCCTGGAGGCTACTACTGCACCTGCCCTCCAAGCCACACAGGGCCCCAGTG
 CCAAACCAGCACTGACTACTGTGTGTCTGCCCCGTGCTTCAATGGGGGTACCTG
 TGTGAACAGGCCTGGCACCTTCTCCTGCCTCTGTGCCATGGGCTTCCAGGGCCC
 GCGCTGTGAGGGAAAGCTCCGCCCCAGCTGTGCAGACAGCCCCTGTAGGAATAG
 25 GGCAACCTGCCAGGACAGCCCTCAGGGTCCCCGCTGCCTCTGCCCCACTGGCTA
 CACCGGAGGCAGCTGCCAGACTCTGATGGACTTATGTGCCCAGAAGCCCTGCCC
 ACGCAATTCCCCTGCCTCCAGACTGGGCCCCTCCTTCCACTGCTTGTGCCTCCA
 GGGATGGACCGGGCCTCTCTGCAACCTTCCACTGTCCTCCTGCCAGAAGGCTGC
 ACTGAGCCAAGGCATAGACGTCTCTTCCCTTTGCCACAATGGAGGCCTCTGTGT
 30 CGACAGCGGGCCCCTCCTATTTCTGCCACTGCCCCCCTGGATTCCAAGGCAGCCT
 GTGCCAGGATCACGTGAACCCATGTGAGTCCAGGCCTTGCCAGAACGGGGCCAC
 CTGCATGGCCCAGCCCAGTGGGTATCTCTGCCAGTGTGCCCCAGGCTACGATGG

ACAGAACTGCTCAAAGGAACTCGATGCTTGTGAGTCCCAACCCTGTCACAACCA
 TGGAACCTGTACTCCCAAACCTGGAGGATTCCACTGTGCCTGCCCTCCAGGCTT
 TGTGGGGCTACGCTGTGAGGGAGACGTGGACGAGTGTCTGGACCAGCCCTGCCA
 CCCCACAGGCACTGCAGCCTGCCACTCTCTGGCCAATGCCTTCTACTGCCAGTG
 5 TCTGCCTGGACACACAGGCCAGTGGTGTGAGGTGGAGATAGACCCCTGCCACAG
 CCAACCCTGCTTTCATGGAGGGACCTGTGAGGCCACAGCAGGATCACCCCTGGG
 TTTCATCTGCCACTGCCCCAAGGGTTTTGAAGGCCCCACCTGCAGCCACAGGGC
 CCCTTCCTGCGGCTTCCATCACTGCCACCACGGAGGCCTGTGTCTGCCCTCCCC
 TAAGCCAGGCTTCCCACCACGCTGTGCCTGCCTCAGTGGCTATGGGGGTCTGA
 10 CTGCCTGACCCCACCAGCTCCTAAAGGCTGTGGCCCTCCCTCCCCATGCCTATA
 CAATGGCAGCTGCTCAGAGACCACGGGCTTGGGGGGCCCAGGCTTTCGATGCTC
 CTGCCCTCACAGCTCTCCAGGGCCCCGGTGTGAGAAACCCGGAGCCAAGGGGTG
 TGAGGGCAGAAGTGGAGATGGGGCCTGCGATGCTGGCTGCAGTGGCCCCGGGAGG
 AACTGGGATGGAGGGGACTGCTCTCTGGGAGTCCCAGACCCCTGGAAGGGCTG
 15 CCCCTCCCCTCTCGGTGCTGGCTTCTCTTCCGGGACGGGCAGTGCCACCCACA
 GTGTGACTCTGAAGAGTGTCTGTTTGATGGCTACGACTGTGAGACCCCTCCAGC
 CTGCACTCCAGCCTATGACCAGTACTGCCATGATCACTTCCACAACGGGCACTG
 TGAGAAAGGCTGCAACACTGCAGAGTGTGGCTGGGATGGAGGTGACTGCAGGCC
 TGAAGATGGGGACCCAGAGTGGGGGCCCTCCCTGGCCCTGCTGGTGGTACTGAG
 20 CCCCCCAGCCCTAGACCAGCAGCTGTTTGCCCTGGCCCCGGGTGCTGTCCCTGAC
 TCTGAGGGTAGGACTCTGGGTAAGGAAGGATCGTGATGGCAGGGACATGGTGTA
 CCCCTATCCTGGGGCCCCGGGCTGAAGAAAAGCTAGGAGGAACTCGGGACCCAC
 CTATCAGGAGAGAGCAGCCCCCTCAAACGCAGCCCCTGGGCAAGGAGACCGACTC
 CCTCAGTGCTGGGTTTTGTGGTGGTCATGGGTGTGGATTTGTCCCGCTGTGGCCC
 25 TGACCACCCGGCATCCCGCTGTCCCTGGGACCCTGGGCTTCTACTCCGCTTCCT
 TGCTGCGATGGCTGCAGTGGGAGCCCTGGAGCCCCTGCTGCCTGGACCACTGCT
 GGCTGTCCACCCTCATGCAGGGACCGCACCCCCCTGCCAACCAGCTTCCCTGGCC
 TGTGCTGTGCTCCCCAGTGGCCGGGGTGATTCTCCTGGCCCTAGGGGCTCTTCT
 CGTCCTCCAGCTCATCCGGCGTCGACGCCGAGAGCATGGAGCTCTCTGGCTGCC
 30 CCCTGGTTTTCACTCGACGGCCTCGGACTCAGTCAGCTCCCCACCGACGCCGGCC
 CCCACTAGGCGAGGACAGCATTGGTCTCAAGGCACTGAAGCCAAAGGCAGAAGT
 TGATGAGGATGGAGTTGTGATGTGCTCAGGCCCTGAGGAGGGAGAGGAGGTGGG

CCAGGCTGAAGAAACAGGCCCCACCCTCCACGTGCCAGCTCTGGTCTCTGAGTGG
 TGGCTGTGGGGCGCTCCCTCAGGCAGCCATGCTAACTCCTCCCCAGGAATCTGA
 GATGGAAGCCCCTGACCTGGACACCCGTGGACCTGATGGGGTGACACCCCTGAT
 GTCAGCAGTTTGCTGTGGGGAAGTACAGTCCGGGACCTTCCAAGGGGCATGGTT
 5 GGGATGTCCTGAGCCCTGGGAACCTCTGCTGGATGGAGGGGCCTGTCCCCAGGC
 TCACACCGTGGGCACTGGGGAGACCCCCCTGCACCTGGCTGCCCGATTCTCCCC
 GCCAACCGCTGCCCCCGCCTCCTTGAGGCTGGAGCCAACCCCAACCAGCCAGA
 CCGGGCAGGGCGCACACCCCTTCATGCTGCTGTGGCTGCTGATGCTCGGGAGGT
 CTGCCAGCTTCTGCTCCGTAGCAGACAACTGCAGTGGACGCTCGCACAGAGGA
 10 CGGGACCACACCCTTGATGCTGGCTGCCAGGCTGGCGGTGGAAGACCTGGTTGA
 AGAACTGATTGCAGCCCAAGCAGACGTGGGGGCCAGAGATAAATGGGGGAAAAC
 TGCCTGCACTGGGCTGCTGCCGTGAACAACGCCCCGAGCCGCCCGCTCGCTTCT
 CCAGGCCGGAGCCGATAAAGATGCCCAGGACAACAGGGAGCAGACGCCGCTATT
 CCTGGCGGCGCGGGAAGGAGCGGTGGAAGTAGCCAGCTACTGCTGGGGCTGGG
 15 GGCAGCCCGAGAGCTGCGGGACCAGGCTGGGCTAGCGCCGGCGGACGTGCTCA
 CCAACGTAACCACTGGGATCTGCTGACGCTGCTGGAAGGGGCTGGGCCACCAGA
 GGCCCGTCACAAAGCCACGCCGGGCGCGAGGCTGGGCCCTTCCCGCGCGCACG
 GACGGTGTGAGTAAGCGTGCCCCCGCATGGGGGCGGGGCTCTGCCGCGCTGCCG
 GACGCTGTCAGCCGGAGCAGGCCCTCGTGGGGGCGGAGCTTGTCTGCAGGCTCG
 20 GACTTGGTCCGTAGACTTGGCTGCGCGGGGGGGCGGGGCCTATTCTCATTGCCG
 GAGCCTCTCGGGAGTAGGAGCAGGAGGAGGCCCGACCCCTCGCGGCCGTAGGTT
 TTCTGCAGGCATGCGCGGGCCTCGGCCCAACCCTGCGATAATGCGAGGAAGATA
 CGGAGTGGCTGCCGGGCGCGGAGGCAGGGTCTCAACGGATGACTGGCCCTGTGA
 TTGGGTGGCCCTGGGAGCTTGCGGTTCTGCCTCCAACATTCCGATCCCGCCTCC
 25 TTGCCTTACTCCGTCCCCGGAGCGGGGATCACCTCAACTTGACTGTGGTCCCCC
 AGCCCTCCAAGAAATGCCCATAAACCAAGGAGGAGAGGGTAAAAAATAGAAGAA
 TACATGGTAGGGAGGAATTCCAAAAATGATTACCCATTAAAAGGCAGGCTGGAA
 GGCCTTCCTGGTTTTAAGATGGATCCCCCAAATGAAGGTTGTGAGTTTAGTT
 TCTCTCTAAAATGAATGTATGCCACCAGAGCAGACATCTCCACGTGGAGAA
 30 GCTGCAGCTCTGGAAAGAGGGTTTAAGATGCTAGGATGAGGCAGGCCCAGTCCT
 CCTCCAGAAAATAAGACAGGCCACAGGAGGGCAGAGTGGAGTGGAAATACCCCT
 AAGTTGGAACCAAGAATTGCAGGCATATGGGATGTAAGATGTTCTTTCCTATAT

ATGGTTTCCAAAGGGTGCCCTATGATCCATTGTCCCCACTGCCACAAATGGC
TGACAAATATTTATTGGGCACCTACTATGTGCCAGGCACTGTGTAGGTGCTGAA
AAGTGGCCAAGGGCCACCCCGCTGATGACTCCTTGCATTCCTCCCCCTCACAA
CAAAGAACTCCACTGTGGGGATGAAGCGCTTCTTCTAGCCACTGCTATCGCTAT
5 TTAAGAACCCTAAATCTGTCACCCATAATAAAGCTGATTTGAAGTGTTAAAAA
AAAAAAAAAAAAA

В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей Notch, описанная в настоящем документе, по меньшей мере на 80% идентична последовательности SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32 или SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей Notch, на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32 или SEQ ID NO: 33.

15 В некоторых вариантах реализации последовательность нуклеиновой кислоты, как описано в настоящем документе, может отличаться от последовательности SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32 или SEQ ID NO: 33 на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, или 30, или более нуклеотидов.

20 «Химерный полипептид рецептора Notch» согласно настоящему изобретению включает: а) внеклеточный домен, содержащий первый член пары специфического связывания; b) полипептид рецептора Notch, где указанный полипептид рецептора Notch имеет длину от 50 до 1000 аминокислот и содержит один или более сайтов лиганд-индуцируемого протеолитического расщепления; и с) внутриклеточный домен, связывающий первый член пары специфического связывания со вторым членом пары специфического связывания, и указанное связывание индуцирует расщепление полипептида рецептора Notch в одном или более лиганд-индуцируемых сайтах протеолитического расщепления с высвобождением, тем самым, внутриклеточного домена. Высвобождение внутриклеточного домена модулирует активность клетки, которая продуцирует химерный

25
30

полипептид рецептора Notch. Внеклеточный домен содержит первый член пары специфического связывания; указанный первый член пары специфического связывания содержит аминокислотную последовательность, которая гетерологична полипептиду рецептора Notch. Внутриклеточный домен содержит последовательность аминокислот, которая гетерологична полипептиду рецептора Notch.

Термин «антигенсвязывающий домен» означает домен, который специфически связывается с антигеном-мишенью. В некоторых примерах антигенсвязывающий домен может быть образован из аминокислот, присутствующих в одноцепочечном полипептиде. В других примерах антигенсвязывающий домен может быть образован из аминокислот, присутствующих в первом одноцепочечном полипептиде, и аминокислот, присутствующих в одном или более дополнительных одноцепочечных полипептидах (например, во втором одноцепочечном полипептиде). Неограничивающие примеры антигенсвязывающих доменов описаны в настоящем документе, включая, без ограничения, scFv или LBD (лигандсвязывающие домены) факторов роста. Дополнительные примеры антигенсвязывающих доменов известны в данной области техники.

Используемый в настоящем описании термин «антиген» в целом относится к связывающему партнеру, специфически узнаваемому антигенсвязывающим доменом, описанным в настоящем документе. Типичные антигены включают различные классы молекул, такие как, но не ограничивающиеся этим, полипептиды и их пептидные фрагменты, небольшие молекулы, липиды, углеводы и нуклеиновые кислоты. Неограничивающие примеры антигена или антигенов, которые могут специфически связываться с любым из антигенсвязывающих доменов, описаны в настоящем документе. Дополнительные примеры антигена или антигенов, которые могут специфически связываться с любым из антигенсвязывающих доменов, известны в данной области техники.

Термины «антитела» и «иммуноглобулин» включают антитела или иммуноглобулины любого изотипа, фрагменты антител, которые сохраняют

специфическое связывание с антигеном, включая, но не ограничиваясь ими, фрагменты Fab, Fv, scFv и Fd, химерные антитела, гуманизированные антитела, одноцепочечные антитела (scAb), однодоменные антитела (dAb), однодоменные антитела тяжелой цепи, однодоменные антитела легкой цепи, нанотела, биспецифические антитела, мультиспецифичные антитела и слитые белки, содержащие антигенсвязывающую (также называемый в настоящем документе связывающей антиген) часть антитела и белок, не являющийся антителом. Данный термин также включает Fab', Fv, F(ab').sub.2 и/или другие фрагменты антител, которые сохраняют специфическое связывание с антигеном, и моноклональные антитела. Моноклональное антитело может быть получено с использованием технологии получения гибридомы, также могут быть использованы другие способы получения, известные специалистам в данной области (например, антитела, полученные из библиотек фагового дисплея антитела). Антитело может быть одновалентным или двухвалентным.

Используемый в настоящем документе термин «гуманизированный иммуноглобулин» относится к иммуноглобулину, содержащему части иммуноглобулинов различного происхождения, из которых по меньшей мере одна часть содержит аминокислотные последовательности человеческого происхождения. Например, гуманизированное антитело может содержать части, полученные из иммуноглобулина нечеловеческого происхождения с требуемой специфичностью, такого как иммуноглобулин мыши, и из последовательностей иммуноглобулина человеческого происхождения (примером является химерный иммуноглобулин), химически соединенные между собой традиционными методами (например, синтетическими) или полученные в виде непрерывного полипептида с использованием методов генной инженерии (например, ДНК, кодирующая белковые части химерного антитела, может быть экспрессирована с получением непрерывной полипептидной цепи). Другим примером гуманизированного иммуноглобулина является иммуноглобулин, содержащий одну или несколько цепей иммуноглобулина, содержащих участок, определяющий

комплементарность (CDR), полученный из антитела нечеловеческого происхождения, и каркасный участок, полученный из легкой и/или тяжелой цепи человеческого происхождения (например, CDR-привитые антитела с изменениями в каркасных участках или без них). Химерные или CDR-привитые одноцепочечные антитела также охватываются термином «гуманизированный иммуноглобулин». См., например, Cabilly и др., патент США № 4816567; Boss и др., патент США № 4816397; Neuberger, M. S. и др. WO 86/01533; Winter, патент США № 5225539; см. также Ladner и др., патент США №. 4946778; Huston, патент США № 5476786; и Bird, R. E. и др., Science, 242: 423-426 (1988)), в отношении одноцепочечных антител.

Термин «нанотело» (Nb) относится к наименьшему антигенсвязывающему фрагменту или одиночному вариабельному домену (V.sub.HH), полученному из существующего в природе антитела с тяжелой цепью. Их получают из антител только с тяжелой цепью, которые можно увидеть у верблюдовых. В семействе «верблюдовых» обнаружены иммуноглобулины, не содержащие легких полипептидных цепей. Семейство «верблюдовых» включает древних верблюдовых (*Camelus bactrianus* и *Camelus dromedarius*) и современных верблюдовых (например, *Llama paccos*, *Llama glama*, *Llama guanicoe* и *Llama vicugna*). Антитело с одной тяжелой цепью вариабельного домена в настоящем документе называется нанотелом или антителом V_{HH}.

«Фрагменты антитела» включают часть интактного антитела, например, антигенсвязывающий или вариабельный участок интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv; диатела; линейные антитела (Zapata et al., Protein Eng. 8(10): 1057-1062 (1995)); доменные антитела (dAb; Holt et al., Trends Biotechnol. 21:484, 2003); одноцепочечные молекулы антител и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. В результате разложения антител папаином получают два идентичных антигенсвязывающих фрагмента, называемых фрагментами «Fab», каждый из которых имеет один антигенсвязывающий сайт, и остаточный фрагмент «Fc», данное обозначение

отражает способность к быстрой кристаллизации. В результате обработки пепсином получается фрагмент $F(ab')_2$, который содержит два антигенсвязывающих сайта и еще способен к связыванию (cross-linking) с антигеном.

5 «Fv» представляет собой минимальный фрагмент антитела, который содержит полный антигенраспознающий и антигенсвязывающий сайт. Эта область состоит из димера одного вариабельного домена тяжелой и одной легкой цепи в тесной нековалентной ассоциации. Именно в этой конфигурации три CDRS каждого вариабельного домена взаимодействуют, 10 чтобы определить антигенсвязывающий сайт на поверхности димера V_H-V_L . В совокупности шесть CDR придают антителу антигенсвязывающую специфичность. Однако даже один вариабельный домен (или половина Fv, содержащая только три CDR, специфичных для антигена) обладает способностью распознавать и связывать антиген, хотя и с более низкой 15 аффинностью, чем весь сайт связывания.

Фрагмент «Fab» также содержит константный домен легкой цепи и первый константный домен (CH_1) тяжелой цепи. Фрагменты Fab отличаются от фрагментов Fab' добавлением нескольких остатков на карбоксильном конце домена CH_1 тяжелой цепи, включая один или более цистеинов из 20 шарнирной области антитела. $Fab'-SH$ в настоящем описании является обозначением Fab' , в котором остаток (остатки) цистеина константных доменов несут свободную тиольную группу. Фрагменты антитела $F(ab')_2$ первоначально были получены в виде пар фрагментов Fab' , которые содержат шарнирные цистеины между ними. Также известны и другие химические 25 сочетания фрагментов антител.

«Легкие цепи» антител (иммуноглобулинов) из любых видов позвоночных могут быть отнесены к одному из двух четко различимых типов, называемых каппа и лямбда, на основе аминокислотных последовательностей их константных доменов. В зависимости от 30 аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей иммуноглобулины можно отнести к разным классам. Существует пять

основных классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, и некоторые из этих классов можно далее разделить на подклассы (изотипы), например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA и IgA2. Подклассы могут быть далее разделены на типы, например, IgG2a и IgG2b.

5 Фрагменты антител «одноцепочечный Fv», «sFv» или «scFv» содержат домены V_H и V_L антитела, причем эти домены присутствуют в одной полипептидной цепи. В некоторых вариантах реализации полипептид Fv дополнительно содержит полипептидный линкер между доменами V_H и V_L , который позволяет sFv формировать желаемую структуру для связывания
10 антигена. Для обзора sFv см. источник Pluckthun, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, Vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994).

Термин «диатела» относится к небольшим фрагментам антител с двумя антигенсвязывающими сайтами, которые содержат переменный
15 домен тяжелой цепи (V_H), связанный с переменным доменом легкой цепи (V_L) в одной и той же полипептидной цепи (V_H - V_L). Диатела описаны в EP 404097; WO 93/11161; и Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:6444-6448, 1993.

Термины «полипептид», «пептид» и «белок», используемые в
20 настоящем описании взаимозаменяемо, относятся к полимерной форме аминокислот любой длины, которая может включать генетически кодированные и негенетически кодированные аминокислоты, химически или биохимически модифицированные или дериватизированные аминокислоты и полипептиды, имеющие модифицированные пептидные основные цепи.
25 Термин включает слитые белки, включая, но не ограничиваясь этим, белки, полученные в результате слияния с гетерологичной аминокислотной последовательностью, слияния с гетерологичными и гомологичными лидерными последовательностями, с N-концевыми остатками метионина или без них; иммунологически меченые белки; и тому подобное.

30 «Выделенный» полипептид представляет собой полипептид, который был идентифицирован и отделен и/или выделен из компонента его

естественной среды. Загрязняющие компоненты естественной среды представляют собой материалы, которые будут мешать диагностическому или терапевтическому применению полипептида, и могут включать ферменты, гормоны и другие белковые или небелковые растворы. В
5 некоторых вариантах реализации полипептид будет очищен до более чем 90%, более чем 95% или более чем 98%.

Термины «химерный рецептор антигена» и «CAR», используемые в настоящем описании взаимозаменяемо, относятся к искусственным мультимодульным молекулам, способным запускать или ингибировать
10 активацию иммунной клетки, которая обычно, но не исключительно, включает внеклеточный домен (например, лиганд/антигенсвязывающий домен), трансмембранный домен и один или более внутриклеточных сигнальных доменов. Термин CAR конкретно не ограничен молекулами CAR, но также включает варианты CAR, то есть варианты CAR, например, в заявке
15 PCT № US2014/016527; Fedorov et al., *Sci Transl. Med.* 5(215):215ra172, 2013; Glienke et al., *Front. Pharmacol.* 6:21, 2015; Kakarla & Gottschalk, *Cancer J.* 20(2):151-155, 2014; Riddell et al., *Cancer J.* 20(2):141-144, 2014; Pegram et al., *Cancer J.* 20(2):127-33, 2014; Cheadle et al., *Immunol Rev.* 257(1):91-106, 2014; Barrett et al., *Ann. Rev. Med.* 65:333-347, 2014; Sadelain et al., *Cancer Discov.*
20 3(4):388-98, 2013; и Cartellieri et al., *J. Biomed. Biotechnol.* 956304, 2010; полное содержание указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

В настоящем изобретении транскрипция нуклеотидной последовательности активируется слитым белком активатора транскрипции, состоящим из ДНК-связывающего домена HNF1 (например, ДНК-
25 связывающего домена HNF1 человека), который с высокой селективностью связывается с выбранными последовательностями ДНК, слитыми с различными полипептидами, отвечающими за лиганд-зависимую активность трансактиватора и его транскрипционную активность (например, белком
30 RelA человека). Слитые белки согласно настоящему изобретению могут быть применены для модуляции уровня транскрипции любого гена-мишени,

связанного с выбранными сайтами связывания ДНК HNF1. Слитые белки могут быть применены для специфической активации транскрипции от генов, контролируемых HNF1-чувствительными промоторами в тканях, в которых отсутствуют эндогенные белки HNF1 и vHNF1. Слитые белки согласно
5 настоящему изобретению состоят в основном из человеческих элементов. Полностью человеческие белки снижают риск иммунного распознавания трансактиватора. Репрессоры также обеспечиваются аналогичным образом.

В патенте США № 9670281 описаны различные химерные рецепторы Notch, способы их конструирования и способы их применения. В описанных
10 ниже примерах, где подробно описано, как гуманизировать химерные рецепторы Notch, чтобы обеспечить низкую иммуногенность, можно использовать химерные рецепторы Notch, представленные в патенте США № 9670281, например, в клетках моноцитарного/макрофагального происхождения.

В настоящем описании используются следующие сокращения для описания доменов четырех человеческих белков Notch. Это NEC –
внеклеточная субъединица; NTM – трансмембранная субъединица; EGF – эпидермальный фактор роста; HD – домен гетеродимеризации; ICN –
внутриклеточный домен; LNR – богатые цистеином повторы LNR; TM: трансмембранный домен; RAM: домен RAM; NLS: сигналы ядерной
20 локализации; ANK – анкириновый повторный домен; NCR – область цистеинового ответа; TAD – трансактивационный домен; PEST – область, богатая остатками пролина (P), глутамина (E), серина (S) и треонина (T).

Способы

Помимо применения для генной терапии лиганд-зависимые факторы транскрипции, включающие гуманизированные DBD согласно настоящему
25 изобретению, могут быть применены для модуляции экспрессии генов, которые содержатся в рекомбинантных вирусных векторах и которые могут препятствовать росту вирусов в упаковочных клеточных линиях во время
30 производственных процессов. Эти рекомбинантные вирусы могут быть производными аденовирусов, ретровирусов, лентивирусов, герпесвирусов,

адено-ассоциированных вирусов и других вирусов, которые знакомы специалистам в данной области техники. Другим применением было бы обеспечение крупномасштабного производства представляющего интерес токсического белка с использованием культивируемых клеток *in vitro*,
5 которые не содержат эндогенного HNF1/vHNF1 и которые были модифицированы таким образом, что содержат нуклеиновую кислоту, кодирующую транскриптор, несущий DBD согласно настоящему изобретению, в форме, подходящей для экспрессии транскриптора в клетках и гена, кодирующего интересующий белок, функционально
10 связанного, например, с HNF1-зависимым промотором.

Для индукции или репрессии транскрипции *in vivo* лиганд можно вводить в организм или интересующую ткань (например, путем инъекции). Организм, подлежащий лечению, может представлять собой организм животного, в частности млекопитающего, которое может быть человеком или
15 не человеком, таким как кролик, морская свинка, крыса, мышь или другой грызун, кошка, собака, свинья, овца, коза, крупный рогатый скот или лошадь, или которая является птицей, такой как курица. Подходящие пути введения включают пероральный, внутрибрюшинный, внутримышечный или внутривенный.

20 Одним удобным способом получения полипептида или слитого белка согласно настоящему изобретению является экспрессия кодирующей его нуклеиновой кислоты путем использования нуклеиновой кислоты в системе экспрессии. Соответственно, в настоящем изобретении также предложена в различных аспектах нуклеиновая кислота, кодирующая активатор или
25 репрессор транскрипции согласно настоящему изобретению, которая может быть применена для продуцирования кодируемого белка.

Как правило, независимо от того, кодирует ли нуклеиновая кислота белок или компонент в соответствии с настоящим изобретением, указанная нуклеиновая кислота предоставляется в виде изолята, в выделенной и/или
30 очищенной форме, или свободной, или по существу свободной от материала, с которым она естественным образом ассоциирована, например, она свободна

или по существу не свободна от нуклеиновой кислоты, фланкирующей ген в геноме человека, за исключением возможных одной или более регуляторных последовательностей для экспрессии. Нуклеиновая кислота может быть полностью или частично синтетической и может включать геномную ДНК, кДНК или РНК. Если нуклеиновая кислота согласно настоящему изобретению включает РНК, ссылка на показанную последовательность должна рассматриваться как охватывающая ссылку на эквивалент РНК, где U заменен на Т.

Последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие полипептид или слитый белок в соответствии с настоящим изобретением, могут быть легко получены специалистом в данной области с использованием информации и ссылок, содержащихся в настоящем описании, и методов, известных в данной области техники. Sambrook, et al., A Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989-2016), и Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, (1994-2016)). Эти методы включают (i) применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) для амплификации образцов такой нуклеиновой кислоты, например, из геномных источников, (ii) химический синтез или (iii) получение последовательностей кДНК. ДНК, кодирующие части полноразмерных кодирующих последовательностей (например, ДНК-связывающий домен или регуляторный домен в зависимости от обстоятельств) могут быть получены и применены любым подходящим способом, известным специалистам в данной области техники, включая взятие кодирующей ДНК, идентификацию подходящих сайтов распознавания рестриктаз с обеих сторон экспрессируемой части и вырезание указанной части из ДНК. Затем эта часть может быть функционально связана с подходящим промотором в стандартной коммерчески доступной системе экспрессии. Другой рекомбинантный подход заключается в амплификации соответствующей части ДНК с помощью подходящих праймеров для ПЦР. В соответствующей последовательности могут быть сделаны модификации, например, с применением сайт-направленного мутагенеза, для обеспечения экспрессии

модифицированного пептида или обеспечения предпочтения кодонов в клетках-хозяевах, используемых для экспрессии нуклеиновой кислоты.

Чтобы обеспечить экспрессию последовательностей нуклеиновой кислоты, указанные последовательности могут быть включены в вектор, содержащий одну или более контрольных последовательностей, функционально связанных с нуклеиновой кислотой, для контроля ее экспрессии. Векторы могут включать в себя другие последовательности, такие как промоторы или энхансеры, для управления экспрессией вставленной нуклеиновой кислоты, последовательностей нуклеиновых кислот, обеспечивающих выработку полипептида или пептида в виде белка слияния, и/или нуклеиновой кислоты, кодирующей сигналы секреции, чтобы полипептид, продуцируемый в клетке-хозяине секретировался из клетки. Затем может быть получен полипептид путем трансформации векторов в клетки-хозяева, в которых вектор функционирует, культивирования клеток-хозяев с обеспечением выработки полипептида и выделения полипептида из клеток-хозяев или окружающей их среды. Для этой цели в данной области техники используются прокариотические и эукариотические клетки, в том числе штаммы *E. coli*, дрожжи и эукариотические клетки, такие как клетки COS или CHO.

Таким образом, настоящее изобретение также включает способ получения полипептида или слитого белка, как было раскрыто, где указанный способ включает экспрессию из нуклеиновой кислоты, кодирующей продукт (обычно нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению). Это может быть удобным образом достигнуто путем выращивания клетки-хозяина в культуре, содержащей такой вектор, в соответствующих условиях, которые вызывают или делают возможной экспрессию полипептида. Полипептиды также могут экспрессироваться в системах *in vitro*.

Системы для клонирования и экспрессии полипептида в различных клетках-хозяевах хорошо известны. Подходящие клетки-хозяева включают бактерии, эукариотические клетки, такие как клетки млекопитающих и дрожжей, и бакуловиральные системы. Клеточные линии млекопитающих,

доступные в данной области для экспрессии гетерологичного полипептида, включают клетки яичника китайского хомяка, клетки HeLa, клетки почки детеныша хомяка, клетки COS и многие другие. Распространенным предпочтительным бактериальным хозяином является *E. coli*.

5 Подходящие векторы могут быть выбраны или сконструированы, и они могут содержать соответствующие регуляторные последовательности, включая промоторные последовательности, фрагменты терминатора, последовательности полиаденилирования, энхансерные последовательности, маркерные гены и другие последовательности, в зависимости от
10 обстоятельств. Векторы могут представлять собой плазмиды, вирусные, например, фаговые, или фагемид, в зависимости от обстоятельств. Для получения дополнительной информации см., например, *Molecular cloning: a Laboratory Manual: 4th edition*, Green and Sambrook et al., 2012, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Многие известные методы и протоколы для операций
15 с нуклеиновой кислотой, например, при получении конструкций нуклеиновых кислот, мутагенеза, секвенирования, введения ДНК в клетки и экспрессии генов, а также для анализа белков, подробно описаны в источнике *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel et al., Eds., John Wiley & Sons, 2016.

20 Для применения в клетках млекопитающих контрольные функции рекомбинантного вектора экспрессии могут быть обеспечены вирусным генетическим материалом. Типичные промоторы включают промоторы, полученные из полиомы, аденовируса 2, цитомегаловируса и SV40.

 Регуляторные последовательности рекомбинантного вектора
25 экспрессии, применяемые в настоящем изобретении, могут направлять экспрессию полипептида или слитого белка преимущественно в конкретном типе клеток, то есть могут использоваться тканеспецифичные регуляторные элементы. В одном варианте реализации рекомбинантный вектор экспрессии согласно настоящему изобретению представляет собой плазмиду. В качестве
30 альтернативы, рекомбинантный вектор экспрессии согласно настоящему изобретению может представлять собой вирус или его часть, которая

обеспечивает экспрессию нуклеиновой кислоты, введенной в вирусную нуклеиновую кислоту. Например, могут быть использованы дефектные по репликации ретровирусы, аденовирусы и аденоассоциированные вирусы. Протоколы для получения рекомбинантных ретровирусов и для заражения 5 клеток *in vitro* или *in vivo* такими вирусами можно найти в источнике Ausubel и соавторов (см. выше). Геном вируса, такого как аденовирус, можно манипулировать так, чтобы он кодировал и экспрессировал трансаактиваторный или репрессорный белок, но инактивировался с точки зрения его способности реплицироваться в нормальном литическом 10 жизненном цикле вируса.

Таким образом, еще один аспект настоящего изобретения относится к клетке-хозяину, содержащей гетерологичную нуклеиновую кислоту, как описано в настоящем документе.

Кроме того, рекомбинантный вектор экспрессии может быть 15 сконструирован для обеспечения гомологичной рекомбинации между нуклеиновой кислотой, кодирующей трансаактиватор или репрессор, и геном-мишенью в клетке-хозяине. Такие гомологичные рекомбинационные векторы могут быть использованы для создания гомологичных рекомбинантных животных, которые экспрессируют слитый белок согласно настоящему 20 изобретению.

Примеры линий клеток млекопитающих, которые могут быть использованы, включают CHO dhfr-клетки (Urlaub and Chasin, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77:4216-4220, 1980), клетки 293 (Graham et al., *J. Gen. Virol.* 36:59, 1977) и миеломные клетки, такие как SP2 или NS0 (*Meth. Enzymol.* 25 73(B):3-46, 2016). В дополнение к клеточным линиям изобретение применимо к нормальным клеткам, таким как клетки, которые должны быть модифицированы для целей генной терапии, или эмбриональные клетки, модифицированные для создания трансгенного или гомологичного рекомбинантного животного. Примеры типов клеток, представляющих 30 особый интерес для целей генной терапии, включают гематопозитические стволовые клетки, миобласты, гепатоциты, лимфоциты, мышечные клетки,

нейрональные клетки, эпителий кожи и эпителий дыхательных путей. Кроме того, для трансгенных или гомологичных рекомбинантных животных эмбриональные стволовые клетки и оплодотворенные ооциты могут быть модифицированы таким образом, что они будут содержать нуклеиновую кислоту, кодирующую слитый белок трансактиватора или репрессора.

Примеры

Следующие примеры включены в настоящее описание для демонстрации предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что методики, раскрытые в следующих примерах, представляют собой методики, предложенные авторами настоящего изобретения для эффективного функционирования изобретения при его практическом применении и, таким образом, могут рассматриваться как составляющие предпочтительные способы его применения. Однако специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия должно быть понятно, что в конкретных раскрытых вариантах реализации могут быть сделаны многочисленные изменения, и при этом можно получить схожий или аналогичный результат без отклонения от сущности и объема изобретения.

Все четыре человеческих белка Notch (Notch 1-4) были протестированы на способность их основных LNR, HD и трансмембранных доменов селективно высвобождать транскрипционный фактор GAL4-VP16, слитый со стороны С-конца с их внутриклеточной частью в ответ на связывание белка слияния N-концевого внеклеточного CD19 и ScFv со своим когнатным антигеном. Человеческие Notch2 и Notch3 высвобождали функциональные количества фактора транскрипции при связывании антигена. Человеческий Notch1 высвобождал небольшие количества фактора транскрипции в ответ на связывание антигена, а человеческий Notch 4 не высвобождал детектируемого количества фактора транскрипции. Человеческий Notch3 показал наилучшее функциональное высвобождение

фактора транскрипции в ответ на связывание антигена и был использован для ряда конструкций.

Авторы настоящего изобретения дополнительно улучшили минимальный LIN12-HD-трансмембранный «ядерный» домен Notch2 и Notch3, включив в него дополнительный короткий (~60 а/к) внутриклеточный домен, который включает естественную последовательность ядерной локализации Notch (NLS), чтобы улучшить импорт ядра при саморасщеплении и высвобождении домена транскрипционного фактора.

Чтобы свести к минимуму иммуногенность химерного рецептора Notch, была разработана серия синтетических гуманизированных транскрипционных факторов из (1) минимизированного человеческого ДНК-связывающего домена (DBD) и (2) минимизированного сильного трансактивационного домена (TAD). Причиной создания неестественной, но гуманизированной химеры является устранение нежелательных взаимодействий эндогенного кофактора между гуманизированным фактором транскрипции, высвобождаемым химерным рецептором Notch, и партнерами естественного связывания, с которыми будет взаимодействовать полноразмерный человеческий фактор транскрипции. Это должно улучшить надежность и предсказуемость транскрипционного ответа, индуцированного химерным рецептором антигена, в клеточных применениях с использованием гуманизированного рецептора антигена.

Был проведен всесторонний скрининг человеческих транскрипционных факторов, чтобы найти природные ДНК-связывающие домены, которые удовлетворяют нескольким критериям: (1) чтобы ДНК-связывающий домен принадлежал транскрипционному фактору, который обычно не экспрессируется естественным образом в типе клеток-хозяев. В настоящем варианте реализации авторы настоящего изобретения искали ДНК-связывающие домены, отсутствующие в какой-либо гематопоэтической линии, включая особенно линии лимфоидных и Т-клеток; и (2) чтобы связывающий домен ДНК связывался с его последовательностью ДНК-

мишени с высоким сродством, чтобы константа диссоциации была на уровне 10 нМ или ниже.

ДНК-связывающие домены были сначала протестированы на их способность связываться с мультисайтовыми синтетическими промоторами путем экспрессии ДНК-связывающего домена, слитого с естественным доменом трансаактивации, чтобы убедиться, что он может активировать GFP, управляемый синтетическим многоузловым промотором. Это подтверждает, что спроектированная пара когнатный промотор - ДНК-связывающий домен была правильной.

Затем проверенные ДНК-связывающие домены были протестированы в качестве белков слияния с synNotch вместе с сильным доменом трансаактивации и проанализированы на их способность активировать когнатно-мультисайтовый промотор, управляющий GFP, при стимуляции внешним антигеном и высвобождении в ядро.

Примеры ДНК-связывающих доменов человека, тестируемых таким образом, были взяты из литературы о человеческом CRX (Furukawa, Takahisa, Eric M. Morrow, and Constance L. Cepko. "Crx, a novel otx-like homeobox gene, shows photoreceptor-specific expression and regulates photoreceptor differentiation." *Cell* 91.4 (1997): 531-541, [//doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80439-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80439-0)), POU1F1 (Jacobson, Eric M., et al. "Structure of Pit-1 POU domain bound to DNA as a dimer: unexpected arrangement and flexibility." *Genes & Development* 11.2 (1997): 198-212, doi:10.1101/gad.11.2.198), HNF1A, EGR1 (Thiel, Gerald, and Giuseppe Cibelli. "Regulation of life and death by the zinc finger transcription factor Egr1." *Journal of cellular physiology* 193.3 (2002): 287-292, DOI: 10.1002/jcp.10178) ZBTB18 (Najafabadi, Hamed S., et al. "C2H2 zinc finger proteins greatly expand the human regulatory lexicon." (*Nature biotechnology* 33.5 (2015): 555-562. doi:10.1038/nbt.3128), and ZNF528 (Najafabadi, Hamed S., et al. "C2H2 zinc finger proteins greatly expand the human regulatory lexicon." *Nature biotechnology* 33.5 (2015): 555-562, doi:10.1038/nbt.3128). Все ДНК-связывающие домены были способны индуцировать сильную экспрессию GFP под контролем их родственных

промоторов при экспрессии в виде растворимых факторов транскрипции. Однако только ДНК-связывающие домены HNF1A и EGR1 были способны индуцировать детектируемую экспрессию GFP под своим родственным промотором при экспрессии и высвобождении из химерной гибридной конструкции Notch. Лишь небольшая часть экспрессированного химерного белка Notch будет саморасщепляться при ответе на стимуляцию антигенсвязывающим, поэтому эффективная концентрация высвобожденного, импортированного в ядро транскрипционного фактора будет намного ниже, чем по сравнению с прямо экспрессируемым фактором транскрипции. Таким образом, химерный высвобождаемый Notch транскрипционный фактор должен проявлять чрезвычайно сильное связывание с его родственным промотором, чтобы быть функциональным.

Человеческие домены трансаактивации подвергали скринингу на активность в контексте химерных конструкций Notch путем экспрессии их в виде слияний с доменом связывания ДНК Gal4 и измерения относительных уровней экспрессии GFP под контролем родственного мультисайтового промотора Gal4. Их также сравнивали с уровнями экспрессии GFP, индуцированными доменом трансаактивации VP64, отличным от человека.

Примеры исследованных таким образом трансаактивационных доменов человека включают RelA (p65) (Wang, Weixin, et al. "The nuclear factor- κ B RelA transcription factor is constitutively activated in human pancreatic adenocarcinoma cells." *Clinical Cancer Research* 5.1 (1999): 119-127), YAP (Lian, Ian, et al. "The role of YAP transcription coactivator in regulating stem cell self-renewal and differentiation." *Genes & development* 24.11 (2010): 1106-1118, doi:10.1101/gad.1903310), WWTR1(TAZ) (Hong, Jeong-Ho, et al. "TAZ, a transcriptional modulator of mesenchymal stem cell differentiation." *Science* 309.5737 (2005): 1074-1078, doi: 10.1126/science.1110955), CREB3(LZIP) (Omori, Yoshihiro, et al. "CREB-H: a novel mammalian transcription factor belonging to the CREB/ATF family and functioning via the box-B element with a liver-specific expression". *Nucleic acids research* 29.10 (2001): 2154-2162, doi: //doi.org/10.1093/nar/29.10.2154), and

MyoD (Weintraub, Harold, and Robert Davis. "The myoD gene family: nodal point during specification of the muscle cell lineage." *Science* 251.4995 (1991): 761, doi: 10.1126/science.1846704). Из них трансаактивационные домены RelA(p65), WWTR1(TAZ) и CREB3(LZIP) продемонстрировали активность в химерном Notch. Было определено, что активность трансаактивационного домена RelA(p65) по индуцированию активности GFP была наивысшей.

Сочетание самого эффективного домена Notch человека, самого эффективного домена ДНК-связывания и самого эффективного домена трансаактивации позволило получить дизайн Notch3-HNF1a-p65 для химерного гуманизированного рецептора Notch.

Применения гуманизированного химерного рецептора Notch многочисленны. Это может быть, например, доставка CARs или рецепторов Т-клеток для лечения заболеваний. Патент США № 9670281.

Ссылки на нуклеотидные или белковые последовательности ниже, как правило, относятся к последовательностям в Национальном центре биотехнологической информации (NCBI) (ncbi.nlm.nih.gov). Нуклеотидные последовательности все 5' до 3'.

Пример 1. Конструирование химерного Notch с помощью Notch3, ДНК-связывающего домена HNF1 альфа и трансаактивационного домена p65.

Следующие последовательности заказывали в виде двухцепочечных синтетических фрагментов ДНК (IDT gBlocks) или одноцепочечных длинных олигонуклеотидов (ультрамеры IDT), и их делали двухцепочечными путем отжига с коротким 3' обратнo-комплементарным олигонуклеотидом и синтеза второй цепи с помощью полимеразы Phusion (ДНК-полимераза высокой точности Thermo Scientific™ Phusion™, № по каталогу F534S).

Четыре фрагмента двухцепочечной ДНК заказывали в Integrated DNA Technologies (IDT), и они содержали:

1. Сигнальный пептид 1-22 человеческого CD8a (NP_001139345, аминокислоты 1-22, (MALPVTALLLPLALLLHAARPS) (SEQ ID NO:

1)), Мус-tag (EQKLISEEDL) (SEQ ID NO: 2), антитело к В-клеткам человека (CD19), клон FMC63.

2. Ядро человеческого Notch3 (gi|134244285|NP_000426.2, аминокислоты 1374-1734).
- 5 3. Гибкий линкер GS (GSAAAGGSGGSGGS) (SEQ ID NO: 3), человеческий HNF1 альфа (gi|807201167|NP_001293108.1, аминокислоты 1-283), гибкий линкер GS (GGGSGGGS) (SEQ ID NO: 4).
- 10 4. Человеческий Rel-A (p65) (gi|223468676|NP_068810.3, аминокислоты 1-551) плюс стоп-кодон.

Указанные фрагменты создавали с возможностью включения 20-нуклеотидной гомологии с 5'- и 3'-соседними фрагментами для проведения рекомбинации *in-vitro* с помощью системы клонирования In-fusion (Clontech). Все фрагменты встраивали с помощью реакции In-fusion в разрезаемый векторный остов MluI/NotI самоинактивирующегося лентивирусного вектора pHR-SIN:SFFV (Addgene; номер по каталогу 79121).

Вторую репортерную конструкцию конструировали путем объединения трех синтетических фрагментов двухцепочечной ДНК:

- 20 1. 4-повторной палиндромной ДНК-связывающей последовательности для димера ДНК-связывающего домена HNF1a, после которой сразу следует минимальный промотор CMV
atcgatGTTAATaATTAACatatatGTTAATcATTAACtatataGTTAATtATT
AACcgctatGTTAATgATTAACactagtaggcgtgtacgggtgggaggcctatataagca
gagctcgttagtgaaccgtcagatcgccctggagacgccatccacgtgttttgacctccatagaagac
25 accgggaccgatccagc (SEQ ID NO: 34);
2. последовательности Kozak (GCCGCCACC) (SEQ ID NO: 35) и кодирующей последовательности для EGFP;
3. промоторной последовательности EF1a;
- 30 4. последовательности Kozak (GCCGCCACC) (SEQ ID NO: 35) и кодирующей последовательности для mCherry.

Указанные фрагменты создавали с возможностью включения дополнительной 20-25-нуклеотидной гомологии с 5'- и 3'-соседними фрагментами для проведения рекомбинации *in-vitro* с помощью системы клонирования In-fusion (Clontech). Все фрагменты встраивали с помощью реакции In-fusion в разрезаемый векторный остов MluI/NotI самоинактивирующегося лентивирусного вектора pHR-SIN:SFFV.

Указанную лентивирусную конструкцию затем со-трансфицировали в 293T-клетки совместно с плазмидами вирусной упаковки pCMVdR8.91 и pMD2.G с применением трансфицирующего реагента FuGENE HD (Roche). Амфотропные VSV-G псевдотипированные лентивирусные частицы в супернатанте собирали через 48 часов.

Вирусные частицы из обеих конструкций: synNotch и репортерной – применяли для одновременной трансдукции либо клеток Jurkat, либо первичных CD4+/CD8+ пан-Т-клеток от здоровых доноров. Более подробное описание протоколов с лентивирусами может быть найдено в источнике Morsut et al. *Cell*. 2016 Feb 11;164(4):780-91.

Трансдуцированные клетки Jurkat тестировали для определения экспрессии через 2 дня после трансдукции, трансдуцированные первичные пан-Т-клетки человека тестировали для определения экспрессии через 7 дней после трансдукции. Экспрессию конструкции synNotch определяли путем меченая экспрессированного маркера клеточной поверхности Myc-tag с alexa-647-конъюгированным антителом anti-myc (Cell Signaling Technology, Myc-Tag (9B11) мышиное mAb (конъюгат 647 Alexa Fluor®; номер по каталогу 2233).

Экспрессию когнатной (cognate) репортерной конструкции для synNotch тестировали для определения конститутивной экспрессии mCherry, происходящей из репортерного вектора. Двойные положительные клетки сортировали для дальнейших исследований.

Клетки, экспрессирующие обе конструкции synNotch, и их репортер анализировали для определения активности synNotch путем стимуляции клеток в течение 24 часов магнитными гранулами, покрытыми антителами

anti-Myc-tag (полученными в Thermofisher Scientific, номер по каталогу 88842), или магнитными гранулами, покрытыми антителами anti-НА-tag, в качестве отрицательного контроля (полученными из магнитных гранул Anti-НА Pierce™ Magnetic Beads, номер по каталогу 88836). Среднюю интенсивность флуоресценции экспрессии EGFP репортера в ответ на стимуляцию связыванием с антителом определяли для стимулированных клеток по сравнению с интенсивностью для клеток, стимулированных отрицательным контролем.

Экспрессию клеток обеих конструкций synNotch и его репортера дополнительно анализировали для определения активности synNotch путем стимуляции клеток в течение 24 часов при совместном инкубировании с клетками линии Raji, экспрессирующими большие количества антигена CD19 (коллекция культур American Type Culture Collection (ATCC) CCL-86™ (Raji)), а также при совместном инкубировании с клетками линий, отрицательных по CD19 на поверхности клеток. Средняя интенсивность флуоресценции при экспрессии совместно трансдуцированного репортера 9 EGFP в ответ на стимуляцию связывающимся с клеткой антигеном определяли для стимулированных клеток по сравнению с клетки, стимулированные отрицательным контролем.

20

Пример 2. Конструкция химерного Notch с Notch3, ДНК-связывающим доменом EGR1 и трансактивационным доменом p65.

Конструкция вектора была аналогична конструкции из примера 1 за тем исключением, что синтетический фрагмент ДНК, содержащий ДНК-связывающий домен человеческого HNF1a, был заменен на следующий фрагмент, содержащий ДНК-связывающий домен EGR1 человека:

гибкий линкер GS flexible Linker (GSAAAGGSGGSGGS) (SEQ ID NO: 3), человеческий EGR1 (genbank NP_001955, аминокислоты 333-423), гибкий линкер GS (GGGSGGGS) (SEQ ID NO: 4).

Репортерная конструкция содержала когнат 4х связывающий сайт 5х повторяющуюся ДНК-связывающую последовательность для димера ДНК-связывающего домена EGR1, после чего шел минимальный промотор CMV:

5 *acccggggggacagcagagatccagtttatcgatGCGTGGGC*GataGCGGGGGCGtatGC
GTGGGCGattGCGGGGGCGttaGCGTGGGC*Gactagttaggcgtgtacggtgggaggc*
ctatataagcagagctcgtttagtgaaccgtcagatcgctggagacgccatccacgctgttttgacctccat
agaagacaccgggaccgatccagc (SEQ ID NO: 34).

Пример 3. Конструкция согласно вышеприведенным примерам с трансактивационным доменом WWTR1 (TAZ).

10 Векторная конструкция была идентична конструкциям из примеров 1 и 2 за тем исключением, что синтетический фрагмент DNA, содержащий трансактивационный домен человеческого RelA(p65), был заменен на следующий фрагмент, содержащий трансактивационный домен человеческого WWTR1:

15 человеческий WWTR1(TAZ) (Genpept NP_056287.1, аминокислоты 165-395) плюс стоп-кодон.

Пример 4. Конструкция согласно вышеприведенным примерам с трансактивационным доменом CREB3(LZIP).

20 Конструкция вектора была идентична конструкции из примеров 1 и 2 за тем исключением, что синтетический фрагмент ДНК, содержащий трансактивационный домен человеческого RelA(p65), был заменен на следующий фрагмент, содержащий трансактивационный домен человеческого CREB3(LZIP):

25 Человеческий CREB3(LZIP) (Genpept NP_006359.3, аминокислоты 1-95) плюс стоп-кодон.

Пример 5. Конструкция согласно приведенным выше примерам с применением домена человеческого Notch 2.

30 Векторная конструкция была идентична конструкциям из приведенных выше примеров за тем исключением, что синтетический

фрагмент ДНК, содержащий минимизированные домены человеческого Notch3 lin12-HD-NLS, был заменен на следующий фрагмент, содержащий минимизированные домены LIN12-HD-NLS человеческого Notch2: ядро человеческого Notch2 (gi|24041035|NP_077719.2), аминокислоты 1413-1780.

5 **Пример 6. Трансдукция полученных из моноцитов макрофагов химерным Notch, полученным из Notch3, DNA-связывающего домена HNF1 альфа и трансактивационного домена р65.**

Белки Notch 1 мыши и Notch 3 человека тестировали для определения способности их ядра LNR, HD и трансмембранных доменов селективно
10 высвобождать фактор транскрипции Gal4-VP64 для белка Notch мыши или HNF1a-р65 для белка Notch человека, который слит со стороны С-конца с внутриклеточной частью белка, в ответ на связывание N-концевого внеклеточной слитой части CD19 scFv каждого белка с его когнатным антигеном в полученных из моноцитов макрофагах. Человеческий химерный
15 белок Notch конструировали, как описано в настоящем документе. Мышиный химерный белок Notch конструировали, как описано в патенте США № 9670281.

Лентивирусные конструкции были совместно трансфицированы в клетки 293Т совместно с плазмидами упаковки вируса рCMV-dR8.91 и
20 рMD2.G, а также плазмидой рVpx с применением трансфицирующего реагента FuGENE HD (Roche). Амфотропные VSV-G псевдотипированные лентивирусные частицы супернатанта собирали, спустя 48 часов. Клетки Jurkat инфицировали вирусным супернатантом с различной степенью разбавления и через 7 дней после инфекции определяли VCNs с помощью
25 цифровой капельной ПЦР (dd PCR).

Макрофаги человека были получены из моноцитов, выделенных из свежесыворотной (в течение 8 часов) крови здоровых взрослых людей (AllCells Inc.). Моноцитарные клетки CD14+ обогащали из крови с помощью отрицательной селекции RosetteSep (STEMCELL Technologies, коктейль для
30 обогащения моноцитов человека RosetteSep™, номер по каталогу 15028).

Клетки CD14⁺ дифференцировали из макрофагов, вышеописанных макрофагов (Hreska et al., *Nature* 2011). Вкратце, клетки CD14⁺ помещали в 24-луночные планшеты с плотностью 3×10^5 клеток/мл в 1 мл среды. Среда содержала среду Игла, модифицированную средой Дульбекко, дополненную 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ L-глутамина, 100 мкг/мл пенициллина-G, 100 мкг/мл стрептомицина, 10 нг/мл макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF, Miltenyi Biotec) в дни 0-2, а затем 20 нг/мл в дни после 2.

Вирусные частицы из обоих synNotch и репортерной конструкций применяли одновременно для трансдукции полученных из моноцитов макрофагальных клеток от доноров-людей через 4 дня после выделения. Клетки трансдуцировали через ряд множественных инфицирований (от 0,1 до 1) либо человеческим Notch3, ДНК-связывающим доменом HNF1a и трансаактивационным доменом p65 (hNotch3/HNF1a/p65), либо мышинным Notch 1, ДНК-связывающим доменом Gal4 и трансаактивационным доменом VP64 (mNotch1/Gal4/VP64). Расширенное описание лентивирусных протоколов может быть найдено в Morsut L, et al. *Cell*. 2016 Feb 11;164(4):780-91.

Трансдуцированные первичные миелоидные клетки человека тестировали для определения экспрессии методом проточной цитометрии через 7 дней после трансдукции. Экспрессию конструкции synNotch в миелоидных клетках определяли путем мечения миелоидных клеток антителом PE-Cy7 против CD14⁺ (BD Biosciences, антитело мыши PE-Cy7TM против CD14 человека (клон M5E2 (RUO)), номер по каталогу 557907), а также экспрессии на поверхности клеток маркера Myc-tag с конъюгированным с alexa-647 антителом против my (Cell Signaling Technology, мышинное mAb Myc-Tag (9B11) (конъюгат 647 Alexa Fluor®; номер по каталогу 2233).

Экспрессию когнатной репортерной конструкции для synNotch исследовали путем определения конститутивной экспрессии mCherry, полученного из репортерного вектора, методом проточной цитометрии.

Клетки анализировали для определения активности synNotch путем стимуляции клеток в течение 24 часов путем совместного культивирования с клетками линии Daudi, экспрессирующими высокие уровни антигена CD19 (коллекция American Type Culture Collection (ATCC), клетки CCL-213™ (клетки Daudi)), а также линиями клеток, отрицательными к CD19 поверхности клеток.

Интенсивность флуоресценции экспрессии EGFP совместно трансдуцированного репортера в ответ на стимуляцию связывающимся с клеткой антигеном определяли для полученных из моноцитов макрофагов CD14+ при стимуляции антиген-положительными клетками CD19+ по сравнению с клетками, стимулированными отрицательным контролем.

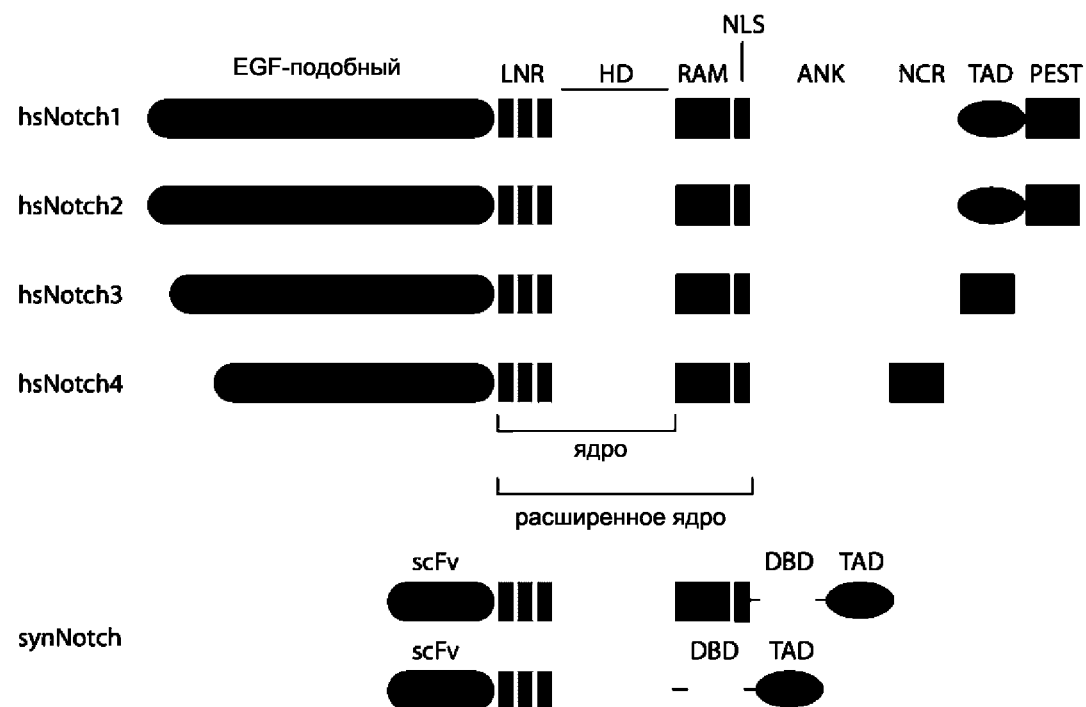
В целом, в полученных из моноцитов макрофагах химерный гуманизированный рецептор Notch, человеческий Notch3-HNF1a-p65, индуцировал повышенную экспрессию репортерной конструкции. Компоненты белка: Notch, ДНК-связывающий домен и транскрипционный домен – функционировали в макрофагах. Химерный мышинный рецептор Notch, Notch1-Gal4-VP64, не индуцировали селективную экспрессию GFP в ответ на связывание гибрида N-концевой внутриклеточный CD19 scFv с его когнатным антигеном по сравнению с отрицательным контролем без какой-либо экспрессии CD19. См. ФИГ. 2, 3A, 3B, 4, 5A и 5B.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Нуклеиновая кислота, содержащая последовательность нуклеотидов, кодирующую химерный полипептид Notch, содержащий, от N-конца к С-концу, с ковалентной связью: а) внеклеточный домен, содержащий связывающий агент, который специфично связывается с антигеном; b) указанный полипептид рецептора, содержащий один или более сайтов протеолитического расщепления; с) внутриклеточный домен, содержащий регулятор транскрипции, причем связывание связывающего агента с антигеном индуцирует расщепление полипептида рецептора Notch в одном или более сайтов протеолитического расщепления с высвобождением тем самым внутриклеточного домена и регулятора транскрипции, и при этом указанный регулятор транскрипции содержит ДНК-связывающий домен человеческого происхождения и трансактивационный домен человеческого происхождения.
2. Нуклеиновая кислота по п. 1, отличающаяся тем, что указанный связывающий агент содержит антитело.
3. Нуклеиновая кислота по п. 2, отличающаяся тем, что указанное антитело выбрано из группы, состоящей из scFv, биспецифического антитела, нанотела или bite-антитела.
4. Нуклеиновая кислота по п. 3, отличающаяся тем, что указанный регулятор транскрипции представляет собой активатор транскрипции.
5. Нуклеиновая кислота по п. 3, отличающаяся тем, что указанный регулятор транскрипции представляет собой репрессор транскрипции.
6. Нуклеиновая кислота по п. 1, отличающаяся тем, что указанный регулятор транскрипции представляет собой регулятор из семейства регуляторов транскрипции HNF.

7. Нуклеиновая кислота по п. 6, отличающаяся тем, что указанный регулятор транскрипции представляет собой HNF1 альфа или HNF1 бета.
8. Нуклеиновая кислота по п. 7, отличающаяся тем, что указанный транскрипционный домен выбран из группы, состоящей из RelA (p65), YAP, WWTR1(TAZ), CREB3(LZIP) и MyoD.
9. Рекombинантный вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 1.
10. Рекombинантный вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 8.
11. Клетка-хозяин, трансформированная нуклеиновой кислотой по п. 1.
12. Клетка-хозяин по п. 11, отличающаяся тем, что указанная клетка представляет собой макрофаг.
13. Клетка-хозяин по п. 12, отличающаяся тем, что указанный макрофаг получен из моноцитов.
14. Способ получения химерного полипептида Notch, содержащего регулятор транскрипции, причем указанный регулятор транскрипции содержит ДНК-связывающий домен человеческого происхождения, где указанный способ включает культивирование клетки-хозяина по п. 11.
15. Химерный полипептид Notch, содержащий гуманизированный регулятор транскрипции.
16. Химерный полипептид Notch по п. 15, отличающийся тем, что указанный гуманизированный регулятор транскрипции представляет собой регулятор из семейства регуляторов транскрипции HNF.
17. Химерный полипептид Notch по п. 16, отличающийся тем, что указанный гуманизированный регулятор транскрипции включает HNF1 альфа или HNF1 бета.

18. Способ лечения заболевания у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий лечение указанного пациента химерным полипептидом Notch, содержащим гуманизированный регулятор транскрипции.
19. Способ лечения заболевания у пациента по п. 18, включающий гуманизированный регулятор транскрипции, выбранный из семейства регуляторов транскрипции HNF1.
20. Способ лечения заболевания по п. 19, где указанное заболевание представляет собой рак.

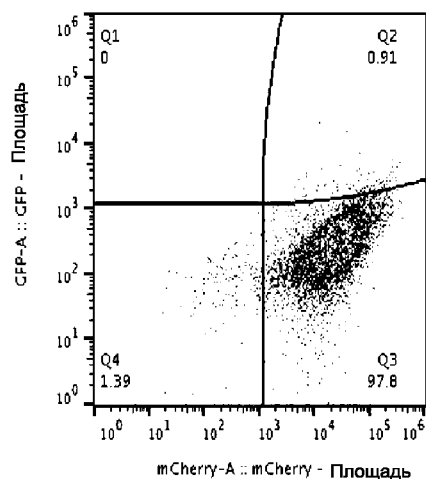


Архитектура доменов природных белков Notch человека и сконструированных синтетических белков Notch (synNotch).

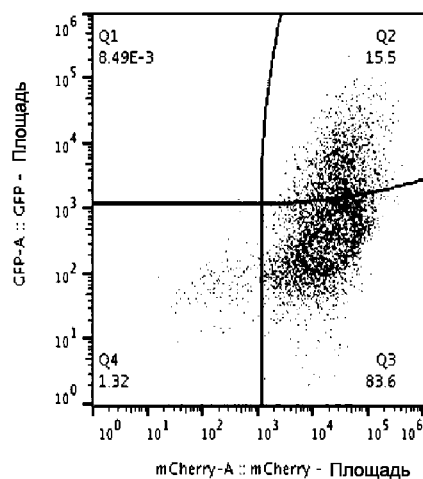
ФИГ. 1

Функциональный тест доменов Notch человека по высвобождению Gal4-VP64 и повышающей регуляции экспрессии GFP

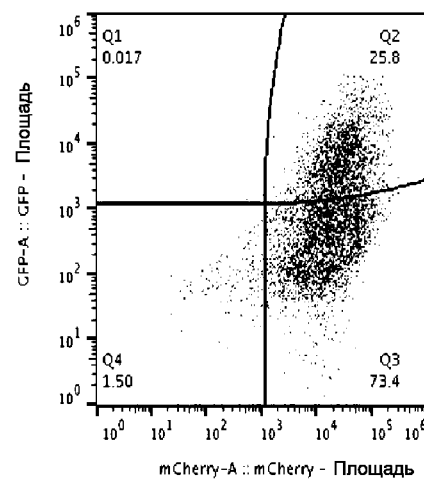
Стимуляция



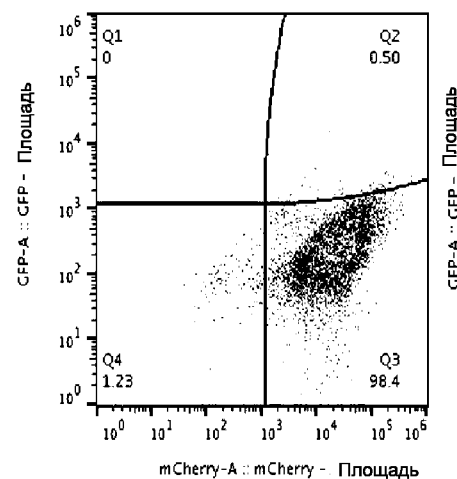
hsNotch1



hsNotch2



hsNotch3

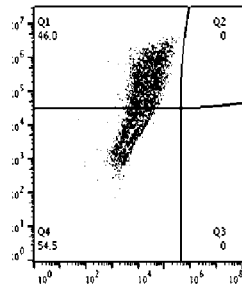


hsNotch4

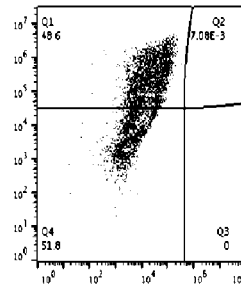
ФИГ. 2

Функциональный тест природных ДНК-связывающих доменов

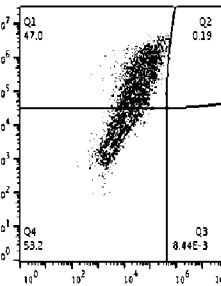
Отрицательный
контроль



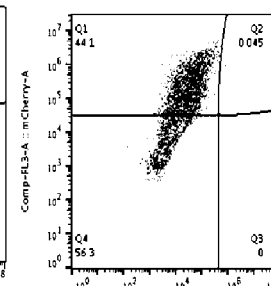
CRX



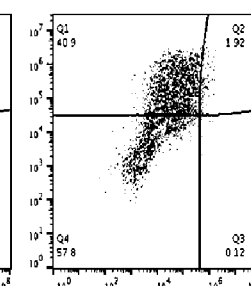
HNF1a



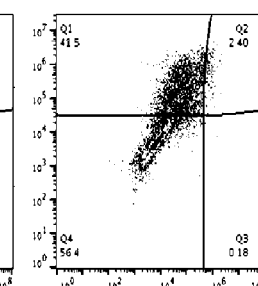
POU1F1



EGR1

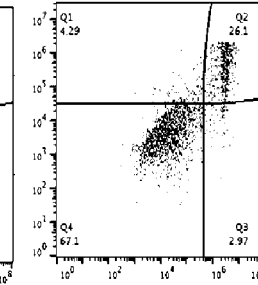
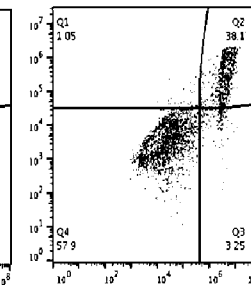
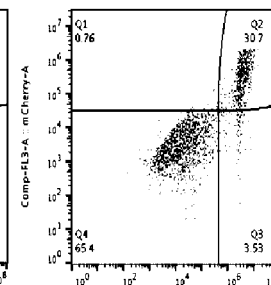
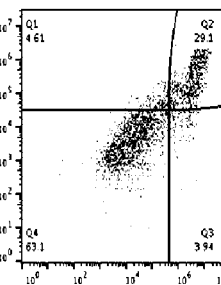
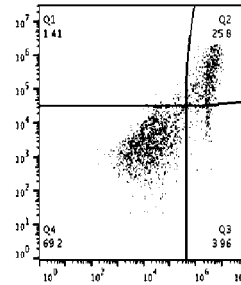
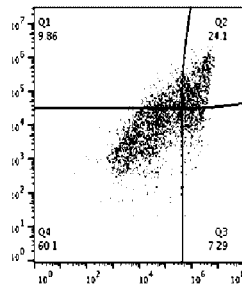


ZBTB18

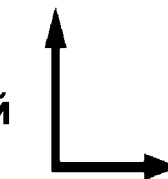


ZNF528

Экспрессия
DBD-TAD



mCherry
конститутивный

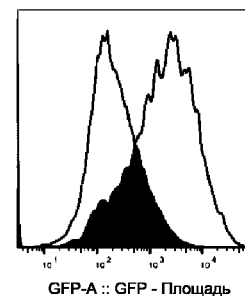


GFP- индуцированный

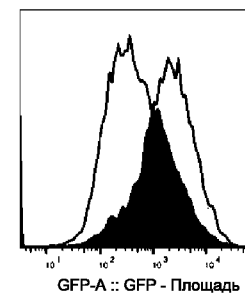
ФИГ. 3А

cd19a-
hsnotch3-расширенный
[DBD]-p65

Гистограмма
EGF-
Индукциро-
ванный

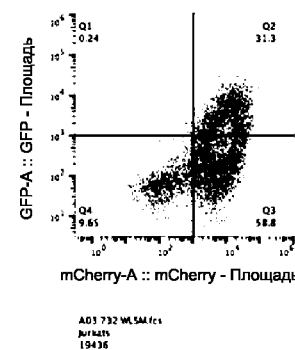


HNF1a

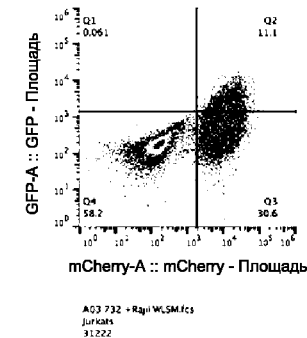


EGR1

Стимуляция
Мус-гранулами

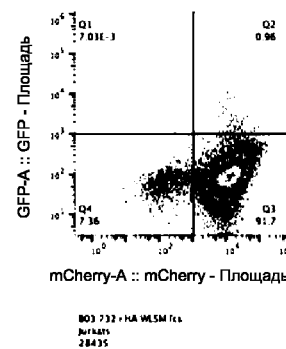


CD19-экспрес-
сирующие клетки
Rajii индуцируют
synNotch

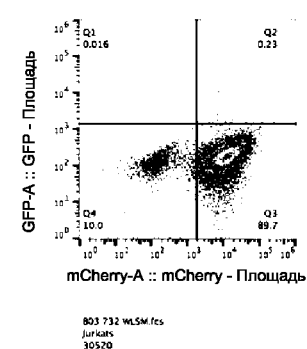


cd19a-
hsnotch3-расширенный
HNF1a-p65

Отрицательный
контроль с
гранулами HA

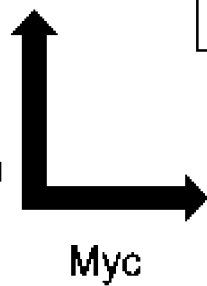


Отрицательный
контроль с
ложными
клетками



ФИГ. 3В

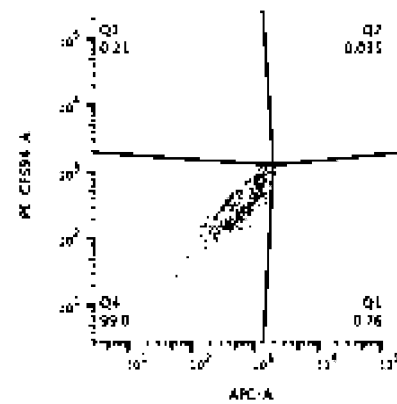
mCherry
конститутивный



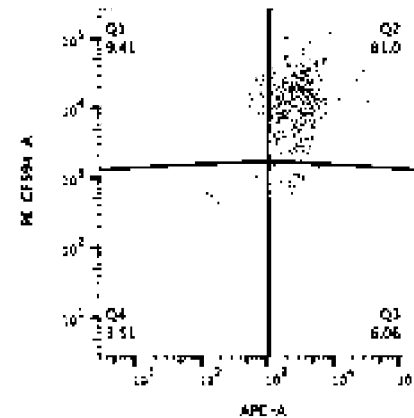
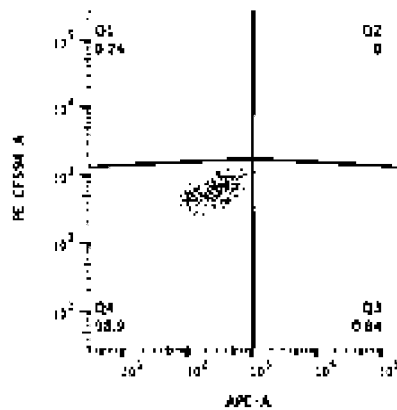
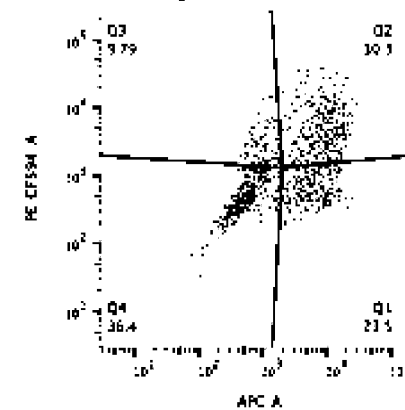
hNotch3/
Gal4-VP64

mNotch1/
HNF1a-p65

Нетрансдуцированные



Трансдуцированные



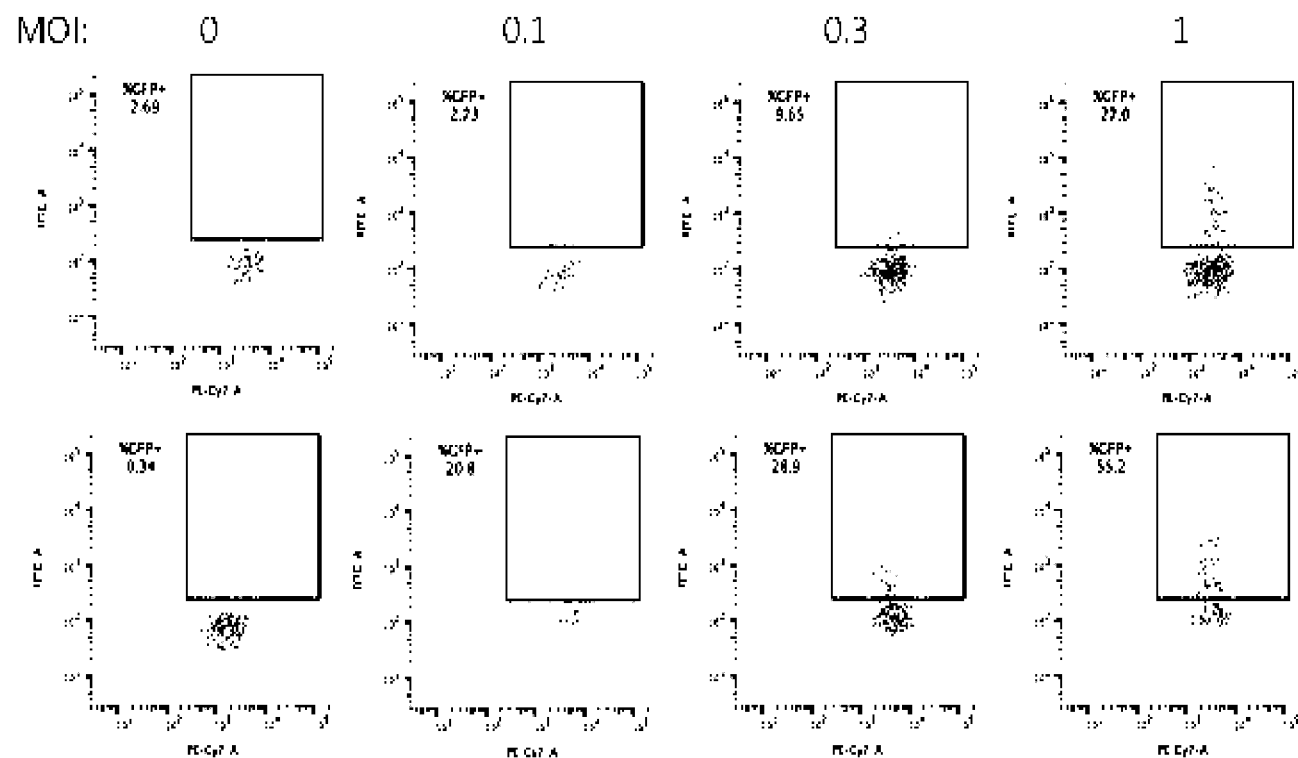
ФИГ. 4

hNotch3/
HNF1a-p65

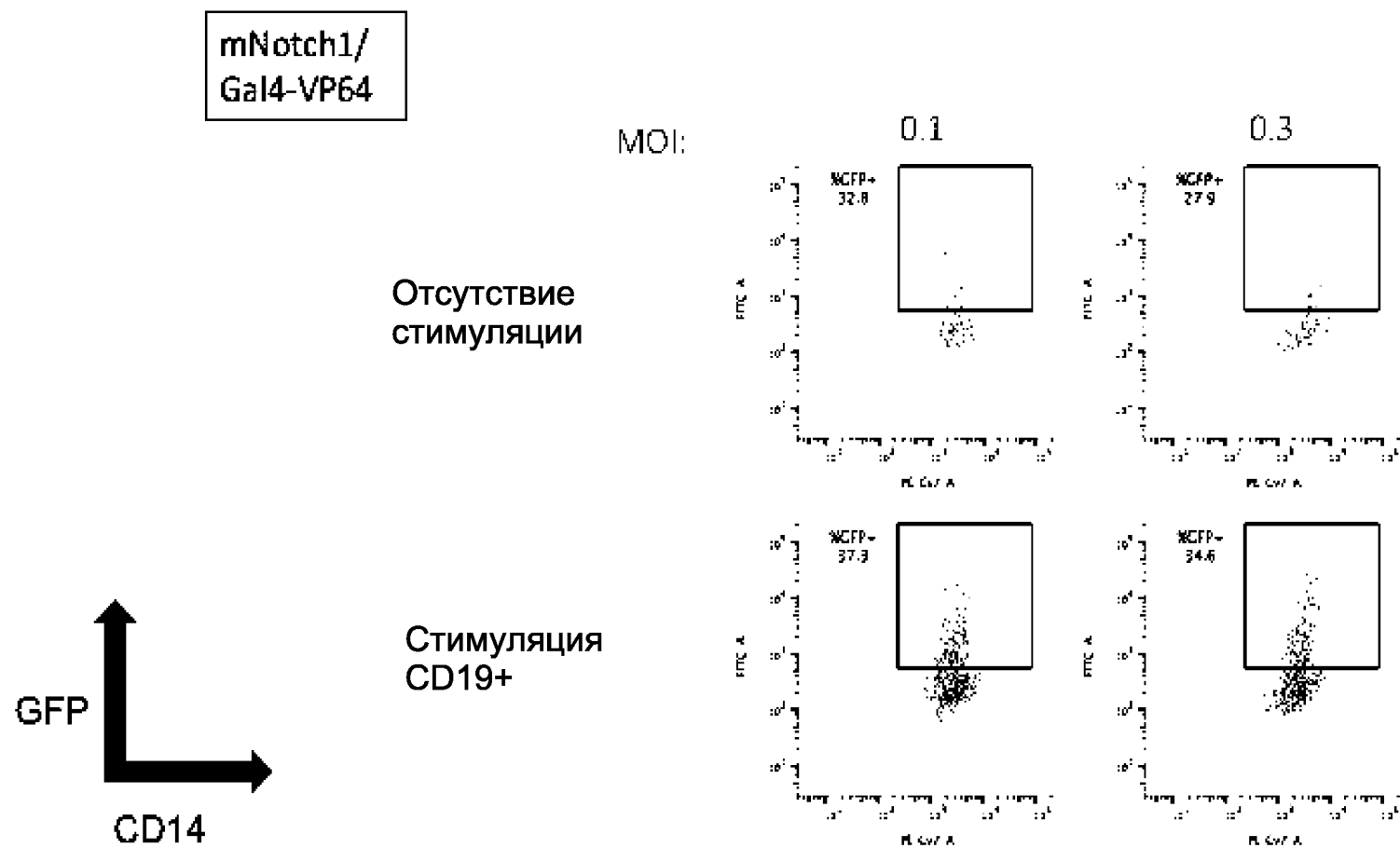
Отсутствие
стимуляции

Стимуляция
CD19+

GFP
CD14



ФИГ. 5А



ФИГ. 5В