

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202290511 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.09.08

(51) Int. Cl. A61K 31/445 (2006.01)  
A61P 3/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.08.07

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ФАБРИ У ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ GLA

(31) 62/883,756; 62/986,297

(72) Изобретатель:  
Бенджамин Эльфрида, У Сяоян (US)

(32) 2019.08.07; 2020.03.06

(33) US

(74) Представитель:  
Рыбина Н.А. (RU)

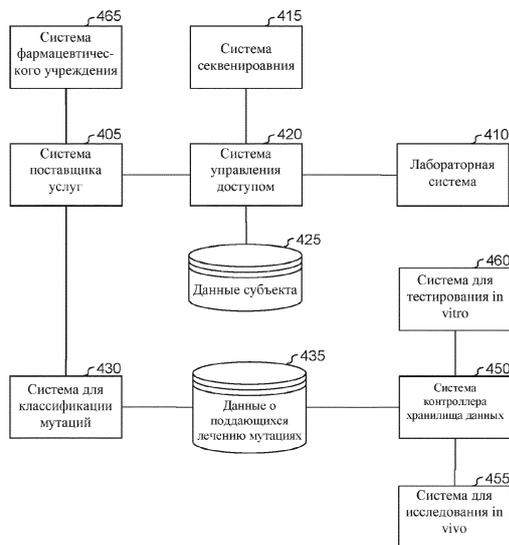
(86) PCT/US2020/045392

(87) WO 2021/026447 2021.02.11

(71) Заявитель:  
АМИКУС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.  
(US)

(57) Предусмотрены способы лечения пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, и способы обеспечения усиления в отношении альфа-галактозидазы А у пациента, у которого диагностировано или подозревается наличие болезни Фабри. Определенные способы предусматривают введение пациенту терапевтически эффективной дозы фармакологического шаперона для альфа-галактозидазы А, при этом у пациента имеется мутация в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей альфа-галактозидазу А. Также описаны пути применения фармакологических шаперонов для лечения болезни Фабри и композиции для применения в лечении болезни Фабри.

400



A1

202290511

202290511

A1

## СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ФАБРИ У ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ GLA

### Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Принципы и варианты осуществления настоящего изобретения в целом относятся к применению фармакологических шаперонов для лечения болезни Фабри, в частности у пациентов с мутациями или вариантами гена  $\alpha$ -галактозидазы (GLA).

### Предпосылки к созданию изобретения

[0002] Многие заболевания человека являются следствием мутаций, которые вызывают замены в аминокислотной последовательности белка, снижающие его стабильность и препятствующие его правильному фолдингу. Фолдинг белков обычно происходит в конкретной области клетки, известной под названием эндоплазматический ретикулум или ER. Клетка обладает механизмами контроля качества, которые обеспечивают фолдинг белков в их правильную трехмерную форму, прежде чем они могут быть перемещены из ER в соответствующий пункт назначения в клетке, процесс, обычно называемый транспортом белка. Белки с неправильным фолдингом часто удаляются посредством механизмов контроля качества после исходной задержки в ER. В некоторых случаях белки с неправильным фолдингом могут накапливаться в ER перед их удалением. Задержка белков с неправильным фолдингом в ER нарушает их надлежащий транспорт, и, как результат, сниженная биологическая активность может привести к нарушению клеточной функции, а в конечном итоге к развитию заболевания. Кроме того, накопление белков с неправильным фолдингом в ER может привести к различным типам стресса, воздействующего на клетки, что также может способствовать нарушению клеточных функций и возникновению заболевания.

[0003] Такие мутации могут приводить к развитию лизосомальных нарушений накопления (LSD), которые характеризуются недостаточностью лизосомальных ферментов из-за мутаций в генах, кодирующих лизосомальные ферменты. Возникшее в результате заболевание является причиной патологического накопления субстратов этих ферментов, к которым относятся липиды, углеводы и полисахариды. Хотя существует множество разных мутантных генотипов, связанных с каждой из LSD, многие из мутаций являются миссенс-мутациями, которые могут привести к синтезу менее стабильного фермента. Такие менее стабильные ферменты иногда преждевременно разрушаются при участии ER-связанного пути разрушения. В результате это приводит к дефициту фермента в лизосоме и патологическому накоплению субстрата. Такие мутантные ферменты иногда называют в соответствующей области техники "мутантами с нарушенным фолдингом" или "конформационными мутантами".

[0004] Болезнь Фабри представляет собой LSD, вызванную мутацией гена GLA, который кодирует фермент  $\alpha$ -галактозидазу А ( $\alpha$ -Gal А).  $\alpha$ -Gal А необходим для метаболизма гликофинголипидов. Мутация вызывает накопление субстрата, представляющего собой глоботриаозилцерамида (GL-3), в различных тканях и органах. Мужчины с болезнью Фабри являются гемизиготами, поскольку гены данного заболевания кодируются на X-хромосоме. По предварительным оценкам болезнь Фабри поражает 1 из от 40000 до 60000 мужчин и встречается реже у женщин.

[0005] К настоящему моменту существует несколько подходов к лечению болезни Фабри. Одним одобренным вариантом терапии для лечения болезни Фабри является заместительная ферментная терапия (ERT), которая обычно предусматривает внутривенную инфузию очищенной формы соответствующего белка дикого типа. В настоящее время для лечения болезни Фабри доступны два продукта на основе  $\alpha$ -Gal А: агалсидаза альфа (Replagal<sup>®</sup>, Shire Human Genetic Therapies) и агалсидаза бета (Fabrazyme<sup>®</sup>; Sanofi Genzyme Corporation). Однако у ERT существует ряд недостатков. Одним из основных затруднений при ERT

является быстрое разрушение белка, введенного путем инфузии, что приводит к необходимости осуществления многочисленных дорогостоящих инфузий в высоких дозах. У ERT имеется несколько дополнительных ограничений в применимости, таких как трудности с крупномасштабным получением, очистка и хранение белка с правильным фолдингом; получение гликозилированного нативного белка; выработка иммунного ответа на белок и неспособность белка преодолевать гематоэнцефалический барьер для уменьшения тяжести патологий центральной нервной системы (т. е. низкая биодоступность). Кроме того, замещающий фермент не может проникать в сердце или почку в достаточных количествах для снижения степени накопления субстрата в подоцитах почки или кардиомиоцитах, которые играют важную роль в патологии Фабри.

[0006] Другой подход к лечению некоторых дефицитов ферментов предусматривает применение низкомолекулярных ингибиторов для уменьшения синтеза природного субстрата дефицитных ферментных белков, смягчая тем самым тяжесть патологии. Такой подход на основе "уменьшения содержания субстрата" был в частности описан для класса из приблизительно 40 LSD, куда входят нарушения, развивающиеся в результате накопления гликосфинголипидов. Низкомолекулярные ингибиторы, предлагаемые для применения в качестве терапии, специфично ингибируют ферменты, участвующие в синтезе гликолипидов, снижая количество клеточного гликолипида, который необходимо расщеплять дефицитным ферментом.

[0007] Третий подход к лечению болезни Фабри заключается в лечении так называемыми фармакологическими шаперонами (PC). К таким PC относятся низкомолекулярные ингибиторы  $\alpha$ -Gal A, которые могут связываться с  $\alpha$ -Gal A, увеличивая стабильность как мутантного фермента, так и соответствующего фермента дикого типа. Однако для осуществления терапии с помощью PC у пациентов должны быть мутация или вариант, поддающиеся лечению, которые приводят к продуцированию фермента, который может быть стабилизирован и свернут в конформацию, позволяющую осуществление транспорта из ER.

**[0008]** Таким образом, даже если наличие болезни Фабри диагностировано путем выявления недостаточности активности  $\alpha$ -Gal A в плазме крови или периферических лейкоцитах (WBC), очень трудно, если вообще возможно, предсказать, будет ли отвечать конкретный пациент с болезнью Фабри на лечение с помощью РС. Таким образом, сохраняется необходимость в идентификации новых мутаций или вариантов GLA, которые будут чувствительными к РС и сделают возможным создание новых способов лечения пациентов с болезнью Фабри с такими мутациями или вариантами.

### **Краткое описание**

**[0009]** Один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри. Способ включает введение пациенту терапевтически эффективной дозы фармакологического шаперона для  $\alpha$ -Gal A, при этом у пациента имеется миссенс-мутация последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей  $\alpha$ -Gal A. В одном или нескольких вариантах осуществления мутация представляет собой N5D, N5K, P6L, P6Q, P6R, P6S, P6T, E7D, E7K, E7V, L8I, L8P, L8Q, H9L, H9Q, H9R, H9Y, L10M, L10P, L10Q, L10R, L10V, G11C, G11D, G11R, G11S, G11V, C12G, C12R, C12S, C12Y, A13E, A13G, L14F, L14H, L14V, R17C, R17G, R17H, R17P, R17S, F18I, F18L, A20G, L21H, V22A, V22F, V22I, V22L, S23P, S23T, W24S, D25H, I26N, P27A, P27L, P27S, P27T, G28E, G28R, G28W, A29G, A29P, A29V, R30G, L32M, L32Q, L32R, L32V, D33A, D33E, D33V, L36M, L36V, A37E, A37G, A37S, R38G, R38M, R38W, T39A, T39K, T39M, T39R, T39S, T41A, T41N, T41S, G43A, L45M, L45V, H46D, H46N, H46Q, E48A, F50Y, M51R, M51T, M51V, N53H, N53I, N53S, N53T, L54H, L54R, L54V, D55A, D55E, D55H, D55Y, C56W, E58K, E59A, E59D, E59G, E59Q, E59V, P60A, P60Q, P60R, D61E, D61V, S62A, S62C, S62F, S62P, S62Y, I64L, I64V, S65C, S65G, S65R, E66D, E66V, K67E, K67M, K67N, K67Q, K67T, L68I, F69I, F69Y, M70I, M70K, M70L, M70R, E71A, E71D, E71G, E71Q, E71V, M72L, M72T, A73S, A73T, E74D, E74G, E74K, E74V, L75F, L75P, M76V, V77I, V77L, S78L, S78P, E79A, E79D, E79G, E79K, E79Q, E79V, G80A, G80C, G80S, W81L, K82E, K82M, K82N, K82R, K82T, D83A,

D83E, D83G, D83V, A84E, A84G, A84P, A84S, A84T, A84V, G85A, G85C, G85R, Y86F, E87G, Y88H, Y88N, L89V, I91F, I91L, I91M, I91S, M96L, M96T, A97D, A97S, A97T, P98H, P98L, P98R, Q99E, Q99L, Q99P, Q99R, D101A, D101E, D101G, D101H, D101V, S102A, S102P, S102T, G104A, G104D, G104S, R105G, R105I, R105K, R105T, L106H, L106I, L106P, L106V, Q107E, Q107H, Q107K, A108E, A108V, D109A, D109E, D109H, D109N, D109Y, P110T, F113V, F113Y, P114L, H115D, H115N, G116R, I117M, I117T, A121V, Y123D, Y123F, Y123N, Y123S, V124I, H125D, H125N, H125R, S126C, S126I, K127E, G128A, L129V, K130M, K130N, K130Q, L131V, I133L, I133T, I133V, A135E, A135G, A135S, A135T, D136A, D136N, D136V, V137A, V137D, V137G, V137I, V137L, G138A, N139H, N139I, N139K, N139Y, K140E, K140I, K140N, K140Q, K140R, T141S, A143E, A143G, G144A, G144C, G144R, G144S, F145C, F145L, F145V, F145Y, P146A, P146H, P146L, P146T, G147A, S148C, S148G, S148T, F149C, G150E, G150V, Y151C, Y151D, Y151S, Y152F, Y152S, D153A, D153H, D153N, D153V, D153Y, A156G, Q157E, Q157K, Q157L, Q157P, T158A, T158I, T158N, T158S, F159I, F159L, F159V, F159Y, A160G, A160S, A160T, A160V, D161H, D161N, D161V, D161Y, W162S, V164A, V164I, V164L, D165A, D165E, L166M, L166Q, L167I, F169C, F169L, F169V, F169Y, G171A, G171V, Y173C, Y173F, Y173H, Y173S, D175G, D175H, D175V, D175Y, S176C, S176R, L177F, L177M, L177S, L177V, L177W, E178A, E178G, E178K, E178Q, L180M, L180S, A181P, A181T, A181V, D182A, D182E, D182V, D182Y, Y184F, Y184H, Y184S, K185M, K185N, K185Q, K185T, H186D, H186L, H186N, H186Q, H186Y, M187L, S188A, S188C, S188F, S188P, S188T, S188Y, L189S, L189V, A190D, A190G, A190S, A190T, A190V, L191M, L191V, N192D, N192H, N192K, N192S, N192T, R193G, R193M, R193T, R193W, T194N, T194P, T194S, G195C, G195R, G195S, R196I, R196K, S197C, S197G, S197I, S197N, S197T, I198M, I198S, V199E, V199L, Y200N, Y200S, S201A, S201C, S201T, E203A, E203G, E203Q, W204S, L206F, L206H, L206I, L206R, L206V, Y207F, M208K, W209C, W209G, P210H, P210T, F211C, F211L, F211S, F211V, F211Y, Q212H, Q212P, K213E, K213Q, P214A, P214H, P214R, P214T, N215H, N215K, N215T, N215Y, Y216F, Y216H, Y216N, T217A, T217I, T217K, T217P, T217R, T217S, E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q,

E218V, I219F, I219M, I219S, R220L, Q221E, Q221H, Q221K, Q221L, Q221R, Y222C, Y222D, Y222H, Y222N, Y222S, N224H, R227G, N228H, N228I, N228T, F229I, F229S, F229Y, A230D, A230G, A230P, A230V, I232L, I232M, I232V, D233A, D233E, D233G, D233V, S235A, S235T, K237I, S238C, S238I, S238T, I239L, K240E, K240M, K240R, S241C, S241I, S241T, I242L, I242M, I242S, L243M, L243S, L243V, D244A, D244E, D244G, D244V, D244Y, W245C, T246A, T246I, T246K, T246R, S247A, S247F, S247T, S247Y, F248C, F248L, F248V, F248Y, N249D, N249H, N249I, N249S, N249T, N249Y, Q250E, Q250L, E251G, E251K, E251Q, E251V, R252G, I253F, I253N, I253V, V254A, V254D, V254F, V254G, D255A, D255E, D255H, D255N, D255V, D255Y, V256D, V256G, V256L, A257S, G258E, P259A, P259T, G260W, G261A, N263H, N263T, D264H, D264N, P265A, P265Q, M267L, M267V, L268F, L268I, V269L, I270L, I270S, I270V, N272D, F273Y, L275I, W277L, N278I, Q280L, Q280R, V281A, V281E, V281G, V281L, T282S, Q283E, Q283H, Q283L, M284I, M284L, A285G, A285T, A285V, L286F, L286H, L286V, A288G, A288S, A288V, I289L, I289T, I289V, A291G, A292G, A292S, L294F, L294I, L294V, F295I, F295S, F295V, F295Y, S297T, N298D, N298I, N298T, D299H, D299N, L300I, L300V, H302D, H302L, H302N, H302Y, I303S, S304I, Q306E, Q306L, Q306P, A307D, A307G, A307P, A307S, A307V, K308I, K308Q, K308R, A309D, A309T, L310I, L311I, Q312E, Q312K, Q312L, D313E, D313V, K314E, K314M, K314N, K314T, D315A, D315G, D315H, D315N, D315V, D315Y, V316A, V316L, I317L, I317M, I317V, A318D, A318P, A318T, A318V, I319M, N320S, N320T, Q321K, D322A, D322V, L324V, L324W, G325A, G325C, G325V, K326E, K326M, K326Q, K326R, K326T, Q327H, Q327P, Y329C, Y329D, Y329F, Y329H, Y329N, Q330E, Q330H, Q330K, L331H, L331P, L331R, L331V, R332G, R332I, R332S, R332T, Q333E, Q333L, Q333P, G334R, G334V, D335A, D335E, D335G, D335V, D335Y, N336D, N336I, N336S, N336T, N336Y, F337C, F337L, F337V, F337Y, E338A, E338D, E338G, V339M, E341A, E341Q, P343A, P343S, L344F, L344R, L344V, G346A, G346C, G346D, G346V, L347I, A348D, W349C, W349L, A350G, A350S, A350T, A350V, V351A, V351E, A352S, A352T, M353K, M353L, M353T, I354R, N355D, N355H, N355S, N355Y, R356L, Q357E, I359F, I359L, I359N, I359S, I359V, P362A, P362H, P362R, P362S, R363G, R363L,

R363S, S364C, S364P, Y365D, Y365F, Y365N, Y365S, T366I, T366N, T366P, T366S, I367F, I367L, I367M, A368G, A368P, V369A, V369F, V369G, V369I, V369L, A370D, A370G, A370P, A370T, A370V, S371C, S371T, G373A, G373C, K374E, K374I, K374R, K374T, G375R, V376E, V376G, V376L, V376M, A377G, A377P, A377S, A377T, N379D, N379I, N379K, N379T, P380A, P380H, P380R, P380T, A381D, F383C, F383I, F383Y, I384F, I384M, I384T, T385I, Q386H, Q386K, Q386L, L387F, L387H, L387I, L387R, L388F, L388H, L388I, L388R, L388V, K391I, K391N, K391Q, K391R, R392G, R392K, R392M, R392W, K393E, K393N, K393Q, K393T, L394I, L394Q, L394R, G395R, F396C, F396I, F396L, F396V, Y397C, Y397F, Y397H, Y397N, Y397S, E398G, E398Q, W399G, W399R, T400A, T400I, T400N, T400P, T400S, S401A, S401L, S401T, R402G, R402M, R402S, R402T, R402W, L403F, L403V, R404G, R404I, R404K, R404S, R404T, S405G, H406D, H406L, H406Q, I407L, I407M, I407T, N408D, N408H, N408T, P409L, T410S, G411A, G411C, G411V, T412A, T412I, T412S, V413F, V413G, V413I, L414F, L414V, L415H, L415I, Q416E, Q416H, Q416L, L417I, E418A, E418D, E418K, E418Q, N419I, N419S, N419T, N419Y, T420K, T420P, T420R, T420S, M421I, M421K, M421L, M421R, M421T, Q422P, M423I, M423K, M423L, M423T, S424L, L425F, D427N или L429R. В различных вариантах осуществления эти мутации указаны относительно SEQ ID NO: 2. Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к лекарственному препарату для лечения пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, который имеет миссенс-мутацию последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей  $\alpha$ -Gal A. В одном или нескольких вариантах осуществления мутация является такой, как представленная выше. В различных вариантах осуществления эти мутации указаны относительно SEQ ID NO: 2.

**[0010]** В некоторых вариантах осуществления фармакологический шаперон или лекарственный препарат предусматривают мигаластат или его соль. В одном или нескольких вариантах осуществления доза мигаластата или его соли составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг эквивалента свободного основания (FBE). В некоторых вариантах осуществления соль мигаластата представляет собой гидрохлорид мигаластата.

В одном или нескольких вариантах осуществления доза составляет приблизительно 150 мг гидрохлорида мигаластата раз в два дня или представляет собой эквивалентную дозу мигаластата или его соли, отличной от гидрохлоридной соли. В некоторых вариантах осуществления мигаластат или его соль вводят перорально или посредством инъекции. Такие варианты осуществления могут быть объединены друг с другом или с другими вариантами осуществления настоящего изобретения, например с вариантами осуществления, относящимися к способу обеспечения усиления в отношении  $\alpha$ -Gal A у пациента, у которого диагностировано или подозревается наличие болезни Фабри, применению фармакологического шаперона для  $\alpha$ -Gal A для получения лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, или фармакологическому шаперону для  $\alpha$ -Gal A для применения при лечении пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, а также с вариантами осуществления, относящимися к мутациям, поддающимся лечению, подходящим РС и дозам, составам и путям их введения.

**[0011]** Другой аспект настоящего изобретения относится к способу обеспечения усиления в отношении  $\alpha$ -Gal A у пациента, у которого диагностировано или подозревается наличие болезни Фабри. Способ включает введение пациенту терапевтически эффективной дозы фармакологического шаперона для  $\alpha$ -Gal A, при этом у пациента имеется миссенс-мутация в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей  $\alpha$ -Gal A. Соответственно, дополнительный аспект настоящего изобретения относится к лекарственному препарату для усиления в отношении  $\alpha$ -Gal A у пациента, у которого диагностировано или подозревается наличие болезни Фабри, который имеет миссенс-мутацию последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей  $\alpha$ -Gal A. В одном или нескольких вариантах осуществления мутация является такой, как представленная ниже.

**[0012]** В одном или нескольких вариантах осуществления мутация представляет собой N5D, N5K, P6L, P6Q, P6R, P6S, P6T, E7D, E7K, E7V, L8I,

L8P, L8Q, H9L, H9Q, H9R, H9Y, L10M, L10P, L10Q, L10R, L10V, G11C, G11D, G11R, G11S, G11V, C12G, C12R, C12S, C12Y, A13E, A13G, L14F, L14H, L14V, R17C, R17G, R17H, R17P, R17S, F18I, F18L, A20G, L21H, V22A, V22F, V22I, V22L, S23P, S23T, W24S, D25H, I26N, P27A, P27L, P27S, P27T, G28E, G28R, G28W, A29G, A29P, A29V, R30G, L32M, L32Q, L32R, L32V, D33A, D33E, D33V, L36M, L36V, A37E, A37G, A37S, R38G, R38M, R38W, T39A, T39K, T39M, T39R, T39S, T41A, T41N, T41S, G43A, L45M, L45V, H46D, H46N, H46Q, E48A, F50Y, M51R, M51T, M51V, N53H, N53I, N53S, N53T, L54H, L54R, L54V, D55A, D55E, D55H, D55Y, C56W, E58K, E59A, E59D, E59G, E59Q, E59V, P60A, P60Q, P60R, D61E, D61V, S62A, S62C, S62F, S62P, S62Y, I64L, I64V, S65C, S65G, S65R, E66D, E66V, K67E, K67M, K67N, K67Q, K67T, L68I, F69I, F69Y, M70I, M70K, M70L, M70R, E71A, E71D, E71G, E71Q, E71V, M72L, M72T, A73S, A73T, E74D, E74G, E74K, E74V, L75F, L75P, M76V, V77I, V77L, S78L, S78P, E79A, E79D, E79G, E79K, E79Q, E79V, G80A, G80C, G80S, W81L, K82E, K82M, K82N, K82R, K82T, D83A, D83E, D83G, D83V, A84E, A84G, A84P, A84S, A84T, A84V, G85A, G85C, G85R, Y86F, E87G, Y88H, Y88N, L89V, I91F, I91L, I91M, I91S, M96L, M96T, A97D, A97S, A97T, P98H, P98L, P98R, Q99E, Q99L, Q99P, Q99R, D101A, D101E, D101G, D101H, D101V, S102A, S102P, S102T, G104A, G104D, G104S, R105G, R105I, R105K, R105T, L106H, L106I, L106P, L106V, Q107E, Q107H, Q107K, A108E, A108V, D109A, D109E, D109H, D109N, D109Y, P110T, F113V, F113Y, P114L, H115D, H115N, G116R, I117M, I117T, A121V, Y123D, Y123F, Y123N, Y123S, V124I, H125D, H125N, H125R, S126C, S126I, K127E, G128A, L129V, K130M, K130N, K130Q, L131V, I133L, I133T, I133V, A135E, A135G, A135S, A135T, D136A, D136N, D136V, V137A, V137D, V137G, V137I, V137L, G138A, N139H, N139I, N139K, N139Y, K140E, K140I, K140N, K140Q, K140R, T141S, A143E, A143G, G144A, G144C, G144R, G144S, F145C, F145L, F145V, F145Y, P146A, P146H, P146L, P146T, G147A, S148C, S148G, S148T, F149C, G150E, G150V, Y151C, Y151D, Y151S, Y152F, Y152S, D153A, D153H, D153N, D153V, D153Y, A156G, Q157E, Q157K, Q157L, Q157P, T158A, T158I, T158N, T158S, F159I, F159L, F159V, F159Y, A160G, A160S, A160T, A160V, D161H, D161N, D161V, D161Y, W162S, V164A, V164I, V164L, D165A, D165E, L166M,

L166Q, L167I, F169C, F169L, F169V, F169Y, G171A, G171V, Y173C, Y173F, Y173H, Y173S, D175G, D175H, D175V, D175Y, S176C, S176R, L177F, L177M, L177S, L177V, L177W, E178A, E178G, E178K, E178Q, L180M, L180S, A181P, A181T, A181V, D182A, D182E, D182V, D182Y, Y184F, Y184H, Y184S, K185M, K185N, K185Q, K185T, H186D, H186L, H186N, H186Q, H186Y, M187L, S188A, S188C, S188F, S188P, S188T, S188Y, L189S, L189V, A190D, A190G, A190S, A190T, A190V, L191M, L191V, N192D, N192H, N192K, N192S, N192T, R193G, R193M, R193T, R193W, T194N, T194P, T194S, G195C, G195R, G195S, R196I, R196K, S197C, S197G, S197I, S197N, S197T, I198M, I198S, V199E, V199L, Y200N, Y200S, S201A, S201C, S201T, E203A, E203G, E203Q, W204S, L206F, L206H, L206I, L206R, L206V, Y207F, M208K, W209C, W209G, P210H, P210T, F211C, F211L, F211S, F211V, F211Y, Q212H, Q212P, K213E, K213Q, P214A, P214H, P214R, P214T, N215H, N215K, N215T, N215Y, Y216F, Y216H, Y216N, T217A, T217I, T217K, T217P, T217R, T217S, E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q, E218V, I219F, I219M, I219S, R220L, Q221E, Q221H, Q221K, Q221L, Q221R, Y222C, Y222D, Y222H, Y222N, Y222S, N224H, R227G, N228H, N228I, N228T, F229I, F229S, F229Y, A230D, A230G, A230P, A230V, I232L, I232M, I232V, D233A, D233E, D233G, D233V, S235A, S235T, K237I, S238C, S238I, S238T, I239L, K240E, K240M, K240R, S241C, S241I, S241T, I242L, I242M, I242S, L243M, L243S, L243V, D244A, D244E, D244G, D244V, D244Y, W245C, T246A, T246I, T246K, T246R, S247A, S247F, S247T, S247Y, F248C, F248L, F248V, F248Y, N249D, N249H, N249I, N249S, N249T, N249Y, Q250E, Q250L, E251G, E251K, E251Q, E251V, R252G, I253F, I253N, I253V, V254A, V254D, V254F, V254G, D255A, D255E, D255H, D255N, D255V, D255Y, V256D, V256G, V256L, A257S, G258E, P259A, P259T, G260W, G261A, N263H, N263T, D264H, D264N, P265A, P265Q, M267L, M267V, L268F, L268I, V269L, I270L, I270S, I270V, N272D, F273Y, L275I, W277L, N278I, Q280L, Q280R, V281A, V281E, V281G, V281L, T282S, Q283E, Q283H, Q283L, M284I, M284L, A285G, A285T, A285V, L286F, L286H, L286V, A288G, A288S, A288V, I289L, I289T, I289V, A291G, A292G, A292S, L294F, L294I, L294V, F295I, F295S, F295V, F295Y, S297T, N298D, N298I, N298T, D299H, D299N, L300I, L300V, H302D, H302L, H302N,

H302Y, I303S, S304I, Q306E, Q306L, Q306P, A307D, A307G, A307P, A307S, A307V, K308I, K308Q, K308R, A309D, A309T, L310I, L311I, Q312E, Q312K, Q312L, D313E, D313V, K314E, K314M, K314N, K314T, D315A, D315G, D315H, D315N, D315V, D315Y, V316A, V316L, I317L, I317M, I317V, A318D, A318P, A318T, A318V, I319M, N320S, N320T, Q321K, D322A, D322V, L324V, L324W, G325A, G325C, G325V, K326E, K326M, K326Q, K326R, K326T, Q327H, Q327P, Y329C, Y329D, Y329F, Y329H, Y329N, Q330E, Q330H, Q330K, L331H, L331P, L331R, L331V, R332G, R332I, R332S, R332T, Q333E, Q333L, Q333P, G334R, G334V, D335A, D335E, D335G, D335V, D335Y, N336D, N336I, N336S, N336T, N336Y, F337C, F337L, F337V, F337Y, E338A, E338D, E338G, V339M, E341A, E341Q, P343A, P343S, L344F, L344R, L344V, G346A, G346C, G346D, G346V, L347I, A348D, W349C, W349L, A350G, A350S, A350T, A350V, V351A, V351E, A352S, A352T, M353K, M353L, M353T, I354R, N355D, N355H, N355S, N355Y, R356L, Q357E, I359F, I359L, I359N, I359S, I359V, P362A, P362H, P362R, P362S, R363G, R363L, R363S, S364C, S364P, Y365D, Y365F, Y365N, Y365S, T366I, T366N, T366P, T366S, I367F, I367L, I367M, A368G, A368P, V369A, V369F, V369G, V369I, V369L, A370D, A370G, A370P, A370T, A370V, S371C, S371T, G373A, G373C, K374E, K374I, K374R, K374T, G375R, V376E, V376G, V376L, V376M, A377G, A377P, A377S, A377T, N379D, N379I, N379K, N379T, P380A, P380H, P380R, P380T, A381D, F383C, F383I, F383Y, I384F, I384M, I384T, T385I, Q386H, Q386K, Q386L, L387F, L387H, L387I, L387R, L388F, L388H, L388I, L388R, L388V, K391I, K391N, K391Q, K391R, R392G, R392K, R392M, R392W, K393E, K393N, K393Q, K393T, L394I, L394Q, L394R, G395R, F396C, F396I, F396L, F396V, Y397C, Y397F, Y397H, Y397N, Y397S, E398G, E398Q, W399G, W399R, T400A, T400I, T400N, T400P, T400S, S401A, S401L, S401T, R402G, R402M, R402S, R402T, R402W, L403F, L403V, R404G, R404I, R404K, R404S, R404T, S405G, H406D, H406L, H406Q, I407L, I407M, I407T, N408D, N408H, N408T, P409L, T410S, G411A, G411C, G411V, T412A, T412I, T412S, V413F, V413G, V413I, L414F, L414V, L415H, L415I, Q416E, Q416H, Q416L, L417I, E418A, E418D, E418K, E418Q, N419I, N419S, N419T, N419Y, T420K, T420P, T420R, T420S, M421I, M421K, M421L, M421R, M421T, Q422P, M423I, M423K,

M423L, M423T, S424L, L425F, D427N или L429R. В различных вариантах осуществления эти мутации указаны относительно SEQ ID NO: 2.

**[0013]** В некоторых вариантах осуществления фармакологический шаперон предусматривает мигаластат или его соль. В одном или нескольких вариантах осуществления доза мигаластата или его соли составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг FBE. В некоторых вариантах осуществления соль мигаластата представляет собой гидрохлорид мигаластата. В одном или нескольких вариантах осуществления доза составляет приблизительно 150 мг гидрохлорида мигаластата раз в два дня или представляет собой эквивалентную дозу мигаластата или его соли, отличной от гидрохлоридной соли. В некоторых вариантах осуществления мигаластат или его соль вводят перорально или посредством инъекции. Такие варианты осуществления могут быть объединены друг с другом или с другими вариантами осуществления настоящего изобретения, например с вариантами осуществления, относящимися к способу лечения пациента с болезнью Фабри, применению фармакологического шаперона для  $\alpha$ -Gal A для получения лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, или фармакологическому шаперону для  $\alpha$ -Gal A для применения при лечении пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, а также с вариантами осуществления, относящимися к мутациям, поддающимся лечению, подходящим РС и дозам, составам и путям их введения.

**[0014]** Другой аспект настоящего изобретения относится к применению фармакологического шаперона для  $\alpha$ -Gal A для изготовления лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, при этом у пациента имеется миссенс-мутация в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей  $\alpha$ -Gal A. В одном или нескольких вариантах осуществления мутация представляет собой N5D, N5K, P6L, P6Q, P6R, P6S, P6T, E7D, E7K, E7V, L8I, L8P, L8Q, H9L, H9Q, H9R, H9Y, L10M, L10P, L10Q, L10R, L10V, G11C, G11D, G11R, G11S, G11V, C12G, C12R, C12S, C12Y, A13E, A13G, L14F, L14H, L14V, R17C, R17G, R17H, R17P, R17S, F18I, F18L, A20G, L21H,

V22A, V22F, V22I, V22L, S23P, S23T, W24S, D25H, I26N, P27A, P27L, P27S, P27T, G28E, G28R, G28W, A29G, A29P, A29V, R30G, L32M, L32Q, L32R, L32V, D33A, D33E, D33V, L36M, L36V, A37E, A37G, A37S, R38G, R38M, R38W, T39A, T39K, T39M, T39R, T39S, T41A, T41N, T41S, G43A, L45M, L45V, H46D, H46N, H46Q, E48A, F50Y, M51R, M51T, M51V, N53H, N53I, N53S, N53T, L54H, L54R, L54V, D55A, D55E, D55H, D55Y, C56W, E58K, E59A, E59D, E59G, E59Q, E59V, P60A, P60Q, P60R, D61E, D61V, S62A, S62C, S62F, S62P, S62Y, I64L, I64V, S65C, S65G, S65R, E66D, E66V, K67E, K67M, K67N, K67Q, K67T, L68I, F69I, F69Y, M70I, M70K, M70L, M70R, E71A, E71D, E71G, E71Q, E71V, M72L, M72T, A73S, A73T, E74D, E74G, E74K, E74V, L75F, L75P, M76V, V77I, V77L, S78L, S78P, E79A, E79D, E79G, E79K, E79Q, E79V, G80A, G80C, G80S, W81L, K82E, K82M, K82N, K82R, K82T, D83A, D83E, D83G, D83V, A84E, A84G, A84P, A84S, A84T, A84V, G85A, G85C, G85R, Y86F, E87G, Y88H, Y88N, L89V, I91F, I91L, I91M, I91S, M96L, M96T, A97D, A97S, A97T, P98H, P98L, P98R, Q99E, Q99L, Q99P, Q99R, D101A, D101E, D101G, D101H, D101V, S102A, S102P, S102T, G104A, G104D, G104S, R105G, R105I, R105K, R105T, L106H, L106I, L106P, L106V, Q107E, Q107H, Q107K, A108E, A108V, D109A, D109E, D109H, D109N, D109Y, P110T, F113V, F113Y, P114L, H115D, H115N, G116R, I117M, I117T, A121V, Y123D, Y123F, Y123N, Y123S, V124I, H125D, H125N, H125R, S126C, S126I, K127E, G128A, L129V, K130M, K130N, K130Q, L131V, I133L, I133T, I133V, A135E, A135G, A135S, A135T, D136A, D136N, D136V, V137A, V137D, V137G, V137I, V137L, G138A, N139H, N139I, N139K, N139Y, K140E, K140I, K140N, K140Q, K140R, T141S, A143E, A143G, G144A, G144C, G144R, G144S, F145C, F145L, F145V, F145Y, P146A, P146H, P146L, P146T, G147A, S148C, S148G, S148T, F149C, G150E, G150V, Y151C, Y151D, Y151S, Y152F, Y152S, D153A, D153H, D153N, D153V, D153Y, A156G, Q157E, Q157K, Q157L, Q157P, T158A, T158I, T158N, T158S, F159I, F159L, F159V, F159Y, A160G, A160S, A160T, A160V, D161H, D161N, D161V, D161Y, W162S, V164A, V164I, V164L, D165A, D165E, L166M, L166Q, L167I, F169C, F169L, F169V, F169Y, G171A, G171V, Y173C, Y173F, Y173H, Y173S, D175G, D175H, D175V, D175Y, S176C, S176R, L177F, L177M, L177S, L177V, L177W, E178A, E178G, E178K, E178Q,

L180M, L180S, A181P, A181T, A181V, D182A, D182E, D182V, D182Y, Y184F, Y184H, Y184S, K185M, K185N, K185Q, K185T, H186D, H186L, H186N, H186Q, H186Y, M187L, S188A, S188C, S188F, S188P, S188T, S188Y, L189S, L189V, A190D, A190G, A190S, A190T, A190V, L191M, L191V, N192D, N192H, N192K, N192S, N192T, R193G, R193M, R193T, R193W, T194N, T194P, T194S, G195C, G195R, G195S, R196I, R196K, S197C, S197G, S197I, S197N, S197T, I198M, I198S, V199E, V199L, Y200N, Y200S, S201A, S201C, S201T, E203A, E203G, E203Q, W204S, L206F, L206H, L206I, L206R, L206V, Y207F, M208K, W209C, W209G, P210H, P210T, F211C, F211L, F211S, F211V, F211Y, Q212H, Q212P, K213E, K213Q, P214A, P214H, P214R, P214T, N215H, N215K, N215T, N215Y, Y216F, Y216H, Y216N, T217A, T217I, T217K, T217P, T217R, T217S, E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q, E218V, I219F, I219M, I219S, R220L, Q221E, Q221H, Q221K, Q221L, Q221R, Y222C, Y222D, Y222H, Y222N, Y222S, N224H, R227G, N228H, N228I, N228T, F229I, F229S, F229Y, A230D, A230G, A230P, A230V, I232L, I232M, I232V, D233A, D233E, D233G, D233V, S235A, S235T, K237I, S238C, S238I, S238T, I239L, K240E, K240M, K240R, S241C, S241I, S241T, I242L, I242M, I242S, L243M, L243S, L243V, D244A, D244E, D244G, D244V, D244Y, W245C, T246A, T246I, T246K, T246R, S247A, S247F, S247T, S247Y, F248C, F248L, F248V, F248Y, N249D, N249H, N249I, N249S, N249T, N249Y, Q250E, Q250L, E251G, E251K, E251Q, E251V, R252G, I253F, I253N, I253V, V254A, V254D, V254F, V254G, D255A, D255E, D255H, D255N, D255V, D255Y, V256D, V256G, V256L, A257S, G258E, P259A, P259T, G260W, G261A, N263H, N263T, D264H, D264N, P265A, P265Q, M267L, M267V, L268F, L268I, V269L, I270L, I270S, I270V, N272D, F273Y, L275I, W277L, N278I, Q280L, Q280R, V281A, V281E, V281G, V281L, T282S, Q283E, Q283H, Q283L, M284I, M284L, A285G, A285T, A285V, L286F, L286H, L286V, A288G, A288S, A288V, I289L, I289T, I289V, A291G, A292G, A292S, L294F, L294I, L294V, F295I, F295S, F295V, F295Y, S297T, N298D, N298I, N298T, D299H, D299N, L300I, L300V, H302D, H302L, H302N, H302Y, I303S, S304I, Q306E, Q306L, Q306P, A307D, A307G, A307P, A307S, A307V, K308I, K308Q, K308R, A309D, A309T, L310I, L311I, Q312E, Q312K, Q312L, D313E, D313V, K314E, K314M, K314N, K314T, D315A,

D315G, D315H, D315N, D315V, D315Y, V316A, V316L, I317L, I317M, I317V, A318D, A318P, A318T, A318V, I319M, N320S, N320T, Q321K, D322A, D322V, L324V, L324W, G325A, G325C, G325V, K326E, K326M, K326Q, K326R, K326T, Q327H, Q327P, Y329C, Y329D, Y329F, Y329H, Y329N, Q330E, Q330H, Q330K, L331H, L331P, L331R, L331V, R332G, R332I, R332S, R332T, Q333E, Q333L, Q333P, G334R, G334V, D335A, D335E, D335G, D335V, D335Y, N336D, N336I, N336S, N336T, N336Y, F337C, F337L, F337V, F337Y, E338A, E338D, E338G, V339M, E341A, E341Q, P343A, P343S, L344F, L344R, L344V, G346A, G346C, G346D, G346V, L347I, A348D, W349C, W349L, A350G, A350S, A350T, A350V, V351A, V351E, A352S, A352T, M353K, M353L, M353T, I354R, N355D, N355H, N355S, N355Y, R356L, Q357E, I359F, I359L, I359N, I359S, I359V, P362A, P362H, P362R, P362S, R363G, R363L, R363S, S364C, S364P, Y365D, Y365F, Y365N, Y365S, T366I, T366N, T366P, T366S, I367F, I367L, I367M, A368G, A368P, V369A, V369F, V369G, V369I, V369L, A370D, A370G, A370P, A370T, A370V, S371C, S371T, G373A, G373C, K374E, K374I, K374R, K374T, G375R, V376E, V376G, V376L, V376M, A377G, A377P, A377S, A377T, N379D, N379I, N379K, N379T, P380A, P380H, P380R, P380T, A381D, F383C, F383I, F383Y, I384F, I384M, I384T, T385I, Q386H, Q386K, Q386L, L387F, L387H, L387I, L387R, L388F, L388H, L388I, L388R, L388V, K391I, K391N, K391Q, K391R, R392G, R392K, R392M, R392W, K393E, K393N, K393Q, K393T, L394I, L394Q, L394R, G395R, F396C, F396I, F396L, F396V, Y397C, Y397F, Y397H, Y397N, Y397S, E398G, E398Q, W399G, W399R, T400A, T400I, T400N, T400P, T400S, S401A, S401L, S401T, R402G, R402M, R402S, R402T, R402W, L403F, L403V, R404G, R404I, R404K, R404S, R404T, S405G, H406D, H406L, H406Q, I407L, I407M, I407T, N408D, N408H, N408T, P409L, T410S, G411A, G411C, G411V, T412A, T412I, T412S, V413F, V413G, V413I, L414F, L414V, L415H, L415I, Q416E, Q416H, Q416L, L417I, E418A, E418D, E418K, E418Q, N419I, N419S, N419T, N419Y, T420K, T420P, T420R, T420S, M421I, M421K, M421L, M421R, M421T, Q422P, M423I, M423K, M423L, M423T, S424L, L425F, D427N или L429R. В различных вариантах осуществления эти мутации указаны относительно SEQ ID NO: 2.

[0015] В некоторых вариантах осуществления фармакологический шаперон предусматривает мигаластат или его соль. В одном или нескольких вариантах осуществления доза мигаластата или его соли составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг FBE. В некоторых вариантах осуществления соль мигаластата представляет собой гидрохлорид мигаластата. В одном или нескольких вариантах осуществления доза составляет приблизительно 150 мг гидрохлорида мигаластата раз в два дня или представляет собой эквивалентную дозу мигаластата или его соли, отличной от гидрохлоридной соли. В некоторых вариантах осуществления мигаластат или его соль вводят перорально или посредством инъекции. Такие варианты осуществления могут быть объединены друг с другом или с другими вариантами осуществления настоящего изобретения, например с вариантами осуществления, относящимися к способу лечения пациента с болезнью Фабри, способу обеспечения усиления в отношении  $\alpha$ -Gal A у пациента, у которого диагностировано или подозревается наличие болезни Фабри, или к фармакологическому шаперону для  $\alpha$ -Gal A для применения при лечении пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, а также с вариантами осуществления, относящимися к мутациям, поддающимся лечению, подходящим РС и дозам, составам и путям их введения.

[0016] Другой аспект настоящего изобретения относится к фармакологическому шаперону для  $\alpha$ -Gal A для применения при лечении пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, при этом у пациента имеется миссенс-мутация в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей  $\alpha$ -Gal A. В одном или нескольких вариантах осуществления мутация представляет собой N5D, N5K, P6L, P6Q, P6R, P6S, P6T, E7D, E7K, E7V, L8I, L8P, L8Q, H9L, H9Q, H9R, H9Y, L10M, L10P, L10Q, L10R, L10V, G11C, G11D, G11R, G11S, G11V, C12G, C12R, C12S, C12Y, A13E, A13G, L14F, L14H, L14V, R17C, R17G, R17H, R17P, R17S, F18I, F18L, A20G, L21H, V22A, V22F, V22I, V22L, S23P, S23T, W24S, D25H, I26N, P27A, P27L, P27S, P27T, G28E, G28R, G28W, A29G, A29P, A29V, R30G, L32M, L32Q, L32R, L32V, D33A, D33E, D33V, L36M, L36V, A37E, A37G, A37S, R38G, R38M, R38W, T39A, T39K,

T39M, T39R, T39S, T41A, T41N, T41S, G43A, L45M, L45V, H46D, H46N, H46Q, E48A, F50Y, M51R, M51T, M51V, N53H, N53I, N53S, N53T, L54H, L54R, L54V, D55A, D55E, D55H, D55Y, C56W, E58K, E59A, E59D, E59G, E59Q, E59V, P60A, P60Q, P60R, D61E, D61V, S62A, S62C, S62F, S62P, S62Y, I64L, I64V, S65C, S65G, S65R, E66D, E66V, K67E, K67M, K67N, K67Q, K67T, L68I, F69I, F69Y, M70I, M70K, M70L, M70R, E71A, E71D, E71G, E71Q, E71V, M72L, M72T, A73S, A73T, E74D, E74G, E74K, E74V, L75F, L75P, M76V, V77I, V77L, S78L, S78P, E79A, E79D, E79G, E79K, E79Q, E79V, G80A, G80C, G80S, W81L, K82E, K82M, K82N, K82R, K82T, D83A, D83E, D83G, D83V, A84E, A84G, A84P, A84S, A84T, A84V, G85A, G85C, G85R, Y86F, E87G, Y88H, Y88N, L89V, I91F, I91L, I91M, I91S, M96L, M96T, A97D, A97S, A97T, P98H, P98L, P98R, Q99E, Q99L, Q99P, Q99R, D101A, D101E, D101G, D101H, D101V, S102A, S102P, S102T, G104A, G104D, G104S, R105G, R105I, R105K, R105T, L106H, L106I, L106P, L106V, Q107E, Q107H, Q107K, A108E, A108V, D109A, D109E, D109H, D109N, D109Y, P110T, F113V, F113Y, P114L, H115D, H115N, G116R, I117M, I117T, A121V, Y123D, Y123F, Y123N, Y123S, V124I, H125D, H125N, H125R, S126C, S126I, K127E, G128A, L129V, K130M, K130N, K130Q, L131V, I133L, I133T, I133V, A135E, A135G, A135S, A135T, D136A, D136N, D136V, V137A, V137D, V137G, V137I, V137L, G138A, N139H, N139I, N139K, N139Y, K140E, K140I, K140N, K140Q, K140R, T141S, A143E, A143G, G144A, G144C, G144R, G144S, F145C, F145L, F145V, F145Y, P146A, P146H, P146L, P146T, G147A, S148C, S148G, S148T, F149C, G150E, G150V, Y151C, Y151D, Y151S, Y152F, Y152S, D153A, D153H, D153N, D153V, D153Y, A156G, Q157E, Q157K, Q157L, Q157P, T158A, T158I, T158N, T158S, F159I, F159L, F159V, F159Y, A160G, A160S, A160T, A160V, D161H, D161N, D161V, D161Y, W162S, V164A, V164I, V164L, D165A, D165E, L166M, L166Q, L167I, F169C, F169L, F169V, F169Y, G171A, G171V, Y173C, Y173F, Y173H, Y173S, D175G, D175H, D175V, D175Y, S176C, S176R, L177F, L177M, L177S, L177V, L177W, E178A, E178G, E178K, E178Q, L180M, L180S, A181P, A181T, A181V, D182A, D182E, D182V, D182Y, Y184F, Y184H, Y184S, K185M, K185N, K185Q, K185T, H186D, H186L, H186N, H186Q, H186Y, M187L, S188A, S188C, S188F, S188P, S188T, S188Y, L189S, L189V, A190D,

A190G, A190S, A190T, A190V, L191M, L191V, N192D, N192H, N192K, N192S, N192T, R193G, R193M, R193T, R193W, T194N, T194P, T194S, G195C, G195R, G195S, R196I, R196K, S197C, S197G, S197I, S197N, S197T, I198M, I198S, V199E, V199L, Y200N, Y200S, S201A, S201C, S201T, E203A, E203G, E203Q, W204S, L206F, L206H, L206I, L206R, L206V, Y207F, M208K, W209C, W209G, P210H, P210T, F211C, F211L, F211S, F211V, F211Y, Q212H, Q212P, K213E, K213Q, P214A, P214H, P214R, P214T, N215H, N215K, N215T, N215Y, Y216F, Y216H, Y216N, T217A, T217I, T217K, T217P, T217R, T217S, E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q, E218V, I219F, I219M, I219S, R220L, Q221E, Q221H, Q221K, Q221L, Q221R, Y222C, Y222D, Y222H, Y222N, Y222S, N224H, R227G, N228H, N228I, N228T, F229I, F229S, F229Y, A230D, A230G, A230P, A230V, I232L, I232M, I232V, D233A, D233E, D233G, D233V, S235A, S235T, K237I, S238C, S238I, S238T, I239L, K240E, K240M, K240R, S241C, S241I, S241T, I242L, I242M, I242S, L243M, L243S, L243V, D244A, D244E, D244G, D244V, D244Y, W245C, T246A, T246I, T246K, T246R, S247A, S247F, S247T, S247Y, F248C, F248L, F248V, F248Y, N249D, N249H, N249I, N249S, N249T, N249Y, Q250E, Q250L, E251G, E251K, E251Q, E251V, R252G, I253F, I253N, I253V, V254A, V254D, V254F, V254G, D255A, D255E, D255H, D255N, D255V, D255Y, V256D, V256G, V256L, A257S, G258E, P259A, P259T, G260W, G261A, N263H, N263T, D264H, D264N, P265A, P265Q, M267L, M267V, L268F, L268I, V269L, I270L, I270S, I270V, N272D, F273Y, L275I, W277L, N278I, Q280L, Q280R, V281A, V281E, V281G, V281L, T282S, Q283E, Q283H, Q283L, M284I, M284L, A285G, A285T, A285V, L286F, L286H, L286V, A288G, A288S, A288V, I289L, I289T, I289V, A291G, A292G, A292S, L294F, L294I, L294V, F295I, F295S, F295V, F295Y, S297T, N298D, N298I, N298T, D299H, D299N, L300I, L300V, H302D, H302L, H302N, H302Y, I303S, S304I, Q306E, Q306L, Q306P, A307D, A307G, A307P, A307S, A307V, K308I, K308Q, K308R, A309D, A309T, L310I, L311I, Q312E, Q312K, Q312L, D313E, D313V, K314E, K314M, K314N, K314T, D315A, D315G, D315H, D315N, D315V, D315Y, V316A, V316L, I317L, I317M, I317V, A318D, A318P, A318T, A318V, I319M, N320S, N320T, Q321K, D322A, D322V, L324V, L324W, G325A, G325C, G325V, K326E, K326M, K326Q, K326R, K326T, Q327H,

Q327P, Y329C, Y329D, Y329F, Y329H, Y329N, Q330E, Q330H, Q330K, L331H, L331P, L331R, L331V, R332G, R332I, R332S, R332T, Q333E, Q333L, Q333P, G334R, G334V, D335A, D335E, D335G, D335V, D335Y, N336D, N336I, N336S, N336T, N336Y, F337C, F337L, F337V, F337Y, E338A, E338D, E338G, V339M, E341A, E341Q, P343A, P343S, L344F, L344R, L344V, G346A, G346C, G346D, G346V, L347I, A348D, W349C, W349L, A350G, A350S, A350T, A350V, V351A, V351E, A352S, A352T, M353K, M353L, M353T, I354R, N355D, N355H, N355S, N355Y, R356L, Q357E, I359F, I359L, I359N, I359S, I359V, P362A, P362H, P362R, P362S, R363G, R363L, R363S, S364C, S364P, Y365D, Y365F, Y365N, Y365S, T366I, T366N, T366P, T366S, I367F, I367L, I367M, A368G, A368P, V369A, V369F, V369G, V369I, V369L, A370D, A370G, A370P, A370T, A370V, S371C, S371T, G373A, G373C, K374E, K374I, K374R, K374T, G375R, V376E, V376G, V376L, V376M, A377G, A377P, A377S, A377T, N379D, N379I, N379K, N379T, P380A, P380H, P380R, P380T, A381D, F383C, F383I, F383Y, I384F, I384M, I384T, T385I, Q386H, Q386K, Q386L, L387F, L387H, L387I, L387R, L388F, L388H, L388I, L388R, L388V, K391I, K391N, K391Q, K391R, R392G, R392K, R392M, R392W, K393E, K393N, K393Q, K393T, L394I, L394Q, L394R, G395R, F396C, F396I, F396L, F396V, Y397C, Y397F, Y397H, Y397N, Y397S, E398G, E398Q, W399G, W399R, T400A, T400I, T400N, T400P, T400S, S401A, S401L, S401T, R402G, R402M, R402S, R402T, R402W, L403F, L403V, R404G, R404I, R404K, R404S, R404T, S405G, H406D, H406L, H406Q, I407L, I407M, I407T, N408D, N408H, N408T, P409L, T410S, G411A, G411C, G411V, T412A, T412I, T412S, V413F, V413G, V413I, L414F, L414V, L415H, L415I, Q416E, Q416H, Q416L, L417I, E418A, E418D, E418K, E418Q, N419I, N419S, N419T, N419Y, T420K, T420P, T420R, T420S, M421I, M421K, M421L, M421R, M421T, Q422P, M423I, M423K, M423L, M423T, S424L, L425F, D427N или L429R. В различных вариантах осуществления эти мутации указаны относительно SEQ ID NO: 2.

**[0017]** В некоторых вариантах осуществления фармакологический шаперон предусматривает мигаластат или его соль. В одном или нескольких вариантах осуществления доза мигаластата или его соли составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг FBE. В некоторых вариантах

осуществления соль мигаластата представляет собой гидрохлорид мигаластата. В одном или нескольких вариантах осуществления доза составляет приблизительно 150 мг гидрохлорида мигаластата раз в два дня или представляет собой эквивалентную дозу мигаластата или его соли, отличной от гидрохлоридной соли. В некоторых вариантах осуществления мигаластат или его соль вводят перорально или посредством инъекции. Такие варианты осуществления могут быть объединены друг с другом или с другими вариантами осуществления настоящего изобретения, например с вариантами осуществления, относящимися к способу лечения пациента с болезнью Фабри, способу обеспечения усиления в отношении  $\alpha$ -Gal A у пациента, у которого диагностировано или подозревается наличие болезни Фабри, или применению фармакологического шаперона для  $\alpha$ -Gal A для получения лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, а также с вариантами осуществления, относящимися к мутациям, поддающимся лечению, подходящим РС и дозам, составам и путям их введения.

**[0018]** Другой аспект настоящего изобретения относится к мигаластату или его соли для применения в способе лечения болезни Фабри у пациента-человека, при этом у пациента имеется мутация  $\alpha$ -галактозидазы A, выбранная из группы, состоящей из мутаций, представленных в таблице 2.

**[0019]** Другой аспект изобретения относится к способу лечения пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, при этом у пациента имеется мутация, поддающаяся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, в  $\alpha$ -галактозидазе A, раскрытая в таблице справочных данных по фармакологии, как раскрыто в данном документе. Данный аспект может характеризоваться любыми признаками, описанными в других аспектах, раскрытых в данном документе.

**[0020]** Другой аспект изобретения относится к способу усиления в отношении  $\alpha$ -галактозидазы A у пациента, у которого диагностировано или подозревается наличие болезни Фабри, где у пациента имеется мутация,

поддающаяся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, в  $\alpha$ -галактозидазе А, раскрытая в таблице справочных данных по фармакологии, которая раскрыта в данном документе. Данный аспект может характеризоваться любыми признаками, описанными в других аспектах, раскрытых в данном документе.

**[0021]** Некоторые варианты осуществления относятся к способу лечения болезни Фабри у субъекта. Осуществляется доступ к информации о мутации, относящейся к субъекту. С помощью информации о мутации идентифицируют одну или несколько мутаций  $\alpha$ -галактозидазы А. На основе информации о мутации определяют, что у субъекта имеется по меньшей мере одна мутация, указанная в таблице 2, и/или по меньшей мере одна мутация из N5D, N5K, P6L, P6Q, P6R, P6S, P6T, E7D, E7K, E7V, L8I, L8P, L8Q, H9L, H9Q, H9R, H9Y, L10M, L10P, L10Q, L10R, L10V, G11C, G11D, G11R, G11S, G11V, C12G, C12R, C12S, C12Y, A13E, A13G, L14F, L14H, L14V, R17C, R17G, R17H, R17P, R17S, F18I, F18L, A20G, L21H, V22A, V22F, V22I, V22L, S23P, S23T, W24S, D25H, I26N, P27A, P27L, P27S, P27T, G28E, G28R, G28W, A29G, A29P, A29V, R30G, L32M, L32Q, L32R, L32V, D33A, D33E, D33V, L36M, L36V, A37E, A37G, A37S, R38G, R38M, R38W, T39A, T39K, T39M, T39R, T39S, T41A, T41N, T41S, G43A, L45M, L45V, H46D, H46N, H46Q, E48A, F50Y, M51R, M51T, M51V, N53H, N53I, N53S, N53T, L54H, L54R, L54V, D55A, D55E, D55H, D55Y, C56W, E58K, E59A, E59D, E59G, E59Q, E59V, P60A, P60Q, P60R, D61E, D61V, S62A, S62C, S62F, S62P, S62Y, I64L, I64V, S65C, S65G, S65R, E66D, E66V, K67E, K67M, K67N, K67Q, K67T, L68I, F69I, F69Y, M70I, M70K, M70L, M70R, E71A, E71D, E71G, E71Q, E71V, M72L, M72T, A73S, A73T, E74D, E74G, E74K, E74V, L75F, L75P, M76V, V77I, V77L, S78L, S78P, E79A, E79D, E79G, E79K, E79Q, E79V, G80A, G80C, G80S, W81L, K82E, K82M, K82N, K82R, K82T, D83A, D83E, D83G, D83V, A84E, A84G, A84P, A84S, A84T, A84V, G85A, G85C, G85R, Y86F, E87G, Y88H, Y88N, L89V, I91F, I91L, I91M, I91S, M96L, M96T, A97D, A97S, A97T, P98H, P98L, P98R, Q99E, Q99L, Q99P, Q99R, D101A, D101E, D101G, D101H, D101V, S102A, S102P, S102T, G104A, G104D, G104S, R105G, R105I, R105K, R105T, L106H, L106I, L106P, L106V, Q107E, Q107H, Q107K, A108E, A108V, D109A, D109E,

D109H, D109N, D109Y, P110T, F113V, F113Y, P114L, H115D, H115N, G116R, I117M, I117T, A121V, Y123D, Y123F, Y123N, Y123S, V124I, H125D, H125N, H125R, S126C, S126I, K127E, G128A, L129V, K130M, K130N, K130Q, L131V, I133L, I133T, I133V, A135E, A135G, A135S, A135T, D136A, D136N, D136V, V137A, V137D, V137G, V137I, V137L, G138A, N139H, N139I, N139K, N139Y, K140E, K140I, K140N, K140Q, K140R, T141S, A143E, A143G, G144A, G144C, G144R, G144S, F145C, F145L, F145V, F145Y, P146A, P146H, P146L, P146T, G147A, S148C, S148G, S148T, F149C, G150E, G150V, Y151C, Y151D, Y151S, Y152F, Y152S, D153A, D153H, D153N, D153V, D153Y, A156G, Q157E, Q157K, Q157L, Q157P, T158A, T158I, T158N, T158S, F159I, F159L, F159V, F159Y, A160G, A160S, A160T, A160V, D161H, D161N, D161V, D161Y, W162S, V164A, V164I, V164L, D165A, D165E, L166M, L166Q, L167I, F169C, F169L, F169V, F169Y, G171A, G171V, Y173C, Y173F, Y173H, Y173S, D175G, D175H, D175V, D175Y, S176C, S176R, L177F, L177M, L177S, L177V, L177W, E178A, E178G, E178K, E178Q, L180M, L180S, A181P, A181T, A181V, D182A, D182E, D182V, D182Y, Y184F, Y184H, Y184S, K185M, K185N, K185Q, K185T, H186D, H186L, H186N, H186Q, H186Y, M187L, S188A, S188C, S188F, S188P, S188T, S188Y, L189S, L189V, A190D, A190G, A190S, A190T, A190V, L191M, L191V, N192D, N192H, N192K, N192S, N192T, R193G, R193M, R193T, R193W, T194N, T194P, T194S, G195C, G195R, G195S, R196I, R196K, S197C, S197G, S197I, S197N, S197T, I198M, I198S, V199E, V199L, Y200N, Y200S, S201A, S201C, S201T, E203A, E203G, E203Q, W204S, L206F, L206H, L206I, L206R, L206V, Y207F, M208K, W209C, W209G, P210H, P210T, F211C, F211L, F211S, F211V, F211Y, Q212H, Q212P, K213E, K213Q, P214A, P214H, P214R, P214T, N215H, N215K, N215T, N215Y, Y216F, Y216H, Y216N, T217A, T217I, T217K, T217P, T217R, T217S, E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q, E218V, I219F, I219M, I219S, R220L, Q221E, Q221H, Q221K, Q221L, Q221R, Y222C, Y222D, Y222H, Y222N, Y222S, N224H, R227G, N228H, N228I, N228T, F229I, F229S, F229Y, A230D, A230G, A230P, A230V, I232L, I232M, I232V, D233A, D233E, D233G, D233V, S235A, S235T, K237I, S238C, S238I, S238T, I239L, K240E, K240M, K240R, S241C, S241I, S241T, I242L, I242M, I242S, L243M, L243S, L243V, D244A, D244E,

D244G, D244V, D244Y, W245C, T246A, T246I, T246K, T246R, S247A, S247F, S247T, S247Y, F248C, F248L, F248V, F248Y, N249D, N249H, N249I, N249S, N249T, N249Y, Q250E, Q250L, E251G, E251K, E251Q, E251V, R252G, I253F, I253N, I253V, V254A, V254D, V254F, V254G, D255A, D255E, D255H, D255N, D255V, D255Y, V256D, V256G, V256L, A257S, G258E, P259A, P259T, G260W, G261A, N263H, N263T, D264H, D264N, P265A, P265Q, M267L, M267V, L268F, L268I, V269L, I270L, I270S, I270V, N272D, F273Y, L275I, W277L, N278I, Q280L, Q280R, V281A, V281E, V281G, V281L, T282S, Q283E, Q283H, Q283L, M284I, M284L, A285G, A285T, A285V, L286F, L286H, L286V, A288G, A288S, A288V, I289L, I289T, I289V, A291G, A292G, A292S, L294F, L294I, L294V, F295I, F295S, F295V, F295Y, S297T, N298D, N298I, N298T, D299H, D299N, L300I, L300V, H302D, H302L, H302N, H302Y, I303S, S304I, Q306E, Q306L, Q306P, A307D, A307G, A307P, A307S, A307V, K308I, K308Q, K308R, A309D, A309T, L310I, L311I, Q312E, Q312K, Q312L, D313E, D313V, K314E, K314M, K314N, K314T, D315A, D315G, D315H, D315N, D315V, D315Y, V316A, V316L, I317L, I317M, I317V, A318D, A318P, A318T, A318V, I319M, N320S, N320T, Q321K, D322A, D322V, L324V, L324W, G325A, G325C, G325V, K326E, K326M, K326Q, K326R, K326T, Q327H, Q327P, Y329C, Y329D, Y329F, Y329H, Y329N, Q330E, Q330H, Q330K, L331H, L331P, L331R, L331V, R332G, R332I, R332S, R332T, Q333E, Q333L, Q333P, G334R, G334V, D335A, D335E, D335G, D335V, D335Y, N336D, N336I, N336S, N336T, N336Y, F337C, F337L, F337V, F337Y, E338A, E338D, E338G, V339M, E341A, E341Q, P343A, P343S, L344F, L344R, L344V, G346A, G346C, G346D, G346V, L347I, A348D, W349C, W349L, A350G, A350S, A350T, A350V, V351A, V351E, A352S, A352T, M353K, M353L, M353T, I354R, N355D, N355H, N355S, N355Y, R356L, Q357E, I359F, I359L, I359N, I359S, I359V, P362A, P362H, P362R, P362S, R363G, R363L, R363S, S364C, S364P, Y365D, Y365F, Y365N, Y365S, T366I, T366N, T366P, T366S, I367F, I367L, I367M, A368G, A368P, V369A, V369F, V369G, V369I, V369L, A370D, A370G, A370P, A370T, A370V, S371C, S371T, G373A, G373C, K374E, K374I, K374R, K374T, G375R, V376E, V376G, V376L, V376M, A377G, A377P, A377S, A377T, N379D, N379I, N379K, N379T, P380A, P380H, P380R, P380T, A381D, F383C, F383I, F383Y, I384F,

I384M, I384T, T385I, Q386H, Q386K, Q386L, L387F, L387H, L387I, L387R, L388F, L388H, L388I, L388R, L388V, K391I, K391N, K391Q, K391R, R392G, R392K, R392M, R392W, K393E, K393N, K393Q, K393T, L394I, L394Q, L394R, G395R, F396C, F396I, F396L, F396V, Y397C, Y397F, Y397H, Y397N, Y397S, E398G, E398Q, W399G, W399R, T400A, T400I, T400N, T400P, T400S, S401A, S401L, S401T, R402G, R402M, R402S, R402T, R402W, L403F, L403V, R404G, R404I, R404K, R404S, R404T, S405G, H406D, H406L, H406Q, I407L, I407M, I407T, N408D, N408H, N408T, P409L, T410S, G411A, G411C, G411V, T412A, T412I, T412S, V413F, V413G, V413I, L414F, L414V, L415H, L415I, Q416E, Q416H, Q416L, L417I, E418A, E418D, E418K, E418Q, N419I, N419S, N419T, N419Y, T420K, T420P, T420R, T420S, M421I, M421K, M421L, M421R, M421T, Q422P, M423I, M423K, M423L, M423T, S424L, L425F, D427N или L429R. В соответствии с определением субъекту вводят мигаластат или его соль.

**[0022]** По меньшей мере одна мутация может предусматривать одну или несколько мутаций  $\alpha$ -галактозидазы А по аминокислотным остаткам 5-14, 17-18, 20-30, 32-33, 36-39, 41, 43, 45-46, 48, 50-51, 53-56, 58-62, 64-89, 91, 96-99, 101-102, 104-110, 113-117, 121, 123-131, 133, 135-141, 143-153, 156-162, 164-167, 169, 171, 173, 175-178, 180-182, 184-201, 203, 204, 206-222, 224, 227-230, 232-233, 235, 237-261, 263-265, 267-270, 272-273, 275, 277-278, 280-286, 288-289, 291-292, 294-295, 297-300, 302-304, 306-322, 324-327, 329-339, 341, 343-344, 346-357, 359, 362-371, 373-377, 379-381, 383-388, 391-425, 427 или 429 или любую их комбинацию, где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

**[0023]** Определение того, что у субъекта имеется по меньшей мере одна мутация, указанная в таблице 2, может включать инициирование поискового запроса к хранилищу данных, с помощью которого идентифицируют две или более мутаций из набора мутаций, указанных в таблице 2, и получение результата поискового запроса, с помощью которого идентифицируют по меньшей мере одну мутацию, представлено в информации о мутации, а также в таблице 2. С помощью хранилища данных можно дополнительно идентифицировать две или более мутаций из другого набора мутаций (например,

указанных в таблице 2). С помощью хранилища данных можно идентифицировать по меньшей мере 10%, 25%, 50%, 75%, 90% или 95% мутаций, включенных в таблицу 1, и/или по меньшей мере 10%, 25%, 50%, 75%, 90% или 95% мутаций, включенных в таблицу 2. Поисковый запрос может быть инициирован посредством доступа к конкретной веб-странице, размещенной на веб-сервере, который управляет хранилищем данных, с помощью которого идентифицируют по меньшей мере некоторые из мутаций в таблице 2. Поисковый запрос может быть инициирован посредством доступа к конкретной веб-странице на веб-сайте; обеспечения ввода на конкретной веб-странице, с помощью которой идентифицируют по меньшей мере часть информации о мутации; и осуществление выбора опции на веб-странице для подачи на веб-сервер электронного запроса с выполнением поискового запроса, при этом электронный запрос включает в себя представление входных данных. Результат поискового запроса может быть получен от веб-сервера в ответ на поисковый запрос и может отображаться на конкретной веб-странице или другой веб-странице на веб-сайте.

**[0024]** Мигаластат или его соль можно вводить субъекту раз в два дня. Введение мигаластата или его соли может включать введение мигаластата или его соли в дозе от приблизительно 100 до приблизительно 150 мг эквивалента свободного основания мигаластата или его соли или введение приблизительно 123 мг эквивалента свободного основания мигаластата или его соли. Мигаластат или его соль могут повышать активность  $\alpha$ -галактозидазы А у субъекта. По меньшей мере одна мутация может включать мутации, поддающиеся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, в  $\alpha$ -галактозидазе А. Мигаластат или его соль можно вводить перорально или посредством инъекции.

**[0025]** В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ, осуществляемый с применением компьютера. Получают электронное сообщение. Электронное сообщение соответствует идентификатору конкретной мутации. Осуществляют поисковый запрос к хранилищу данных с

использованием идентификатора конкретной мутации. Использование хранилища данных предусматривает идентификатор каждой из набора поддающихся лечению. Каждая из набора поддающихся лечению мутаций соответствует мутации, перечисленной в таблице 2. Выявляют результат поискового запроса, при этом результат указывает, представлена ли конкретная мутация в наборе поддающихся лечению мутаций. На основе ответа получают вывод, который указывает на целесообразность лечения пациента с конкретной мутацией с помощью мигаластата или соли мигаластата. Вывод передают.

**[0026]** Электронное сообщение может предусматривать идентификатор конкретной мутации в первом формате, и способ может дополнительно включать определение того, что первый формат отличается от второго формата, используемого хранилищем данных; извлечение одного или нескольких компонентов из идентификатора; создание второго идентификатора на основе компонентов, при этом второй идентификатор представлен во втором формате; осуществление передачи второго идентификатора и прием второго электронного сообщения, которое указывает на то, что второй идентификатор соответствует первому идентификатору. Поисковый запрос к хранилищу данных может быть осуществлен в ответ на получение второго электронного сообщения. Хранилище данных может дополнительно включать идентификатор другого набора поддающихся лечению мутаций. Каждая из второго набора поддающихся лечению мутаций соответствует мутации, перечисленной в таблице 1, и результат может дополнительно указывать, представлена ли конкретная мутация во втором наборе поддающихся лечению мутаций. Результат может предусматривать бинарное указание на то, являются ли мигаластат или соль мигаластата подходящими средствами для лечения состояния, связанного с конкретной мутацией. Идентификатор конкретной мутации может соответствовать входным данным, выявленным на веб-странице (созданным, по меньшей мере частично, на основе данных веб-страницы, переданных на пользовательское устройство, из которого получено электронное устройство). С помощью хранилища данных можно идентифицировать по меньшей мере 10%,

по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75% или по меньшей мере 90% мутаций, перечисленных в таблице 2.

**[0027]** В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ, осуществляемый с применением компьютера. С помощью доступа к блоку набора данных, хранящему набор данных, идентифицируют для каждой мутации из набора мутаций степень, в которой активность  $\alpha$ -Gal A отвечает на мигаластат или соль мигаластата, в случае если присутствует мутация. Набор мутаций включает одну или несколько мутаций, перечисленных в таблице 2. Получают сообщение, с помощью которого идентифицируют одну или несколько конкретных мутаций. Осуществляют поисковый запрос к блоку набора данных с использованием представления одной или нескольких конкретных мутаций. Выявляют результат поискового запроса. Результат указывает для каждой конкретной мутации из одной или нескольких конкретных мутаций степень, в которой активность  $\alpha$ -Gal A отвечает на мигаластат или соль мигаластата, в случае если присутствует конкретная мутация. Определяют показатель, который соответствует прогнозируемой эффективности лечения пациента, имеющего одну или несколько конкретных мутаций, с помощью мигаластата или соли мигаластата. Выводят показатель.

**[0028]** Одна или несколько конкретных мутаций могут предусматривать множество конкретных мутаций, и определение показателя предусматривает определение минимальной или максимальной степени, в которой активность  $\alpha$ -Gal A отвечает на мигаластат или соль мигаластата при множестве конкретных мутациях. Показатель может представлять собой бинарное указание на то, поддается ли патологическое состояние, ассоциированное с одной или несколькими конкретными мутациями, лечению мигаластатом или солью мигаластата. Показатель может предусматривать число, категорию или дескриптор, указывающие на прогнозируемую степень, в которой состояние, ассоциированное с одной или несколькими конкретными мутациями, поддается лечению мигаластатом или солью мигаластата. Результат поискового запроса может указывать, в отношении конкретной мутации из одной или нескольких

конкретных мутаций и как результат того, что конкретная мутация не выявлена в наборе данных, что активность  $\alpha$ -Gal A, соответствующая конкретной мутации, не отвечает на мигаластат или соль мигаластата. Набор мутаций может дополнительно включать одну или несколько мутаций, перечисленных в таблице 1. Одна или несколько конкретных мутаций могут предусматривать множество конкретных мутаций, и определение показателя может предусматривать определение минимальной или максимальной степени, в которой активность  $\alpha$ -Gal A отвечает на мигаластат или соль мигаластата при множестве конкретных мутациях.

**[0029]** В некоторых случаях предусмотрен способ лечения болезни Фабри у субъекта. Получают доступ к информации о мутации, которая соответствует субъекту. С помощью информации о мутации идентифицируют одну или несколько мутаций  $\alpha$ -галактозидазы A. На основе информации о мутации определяют наличие у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A в лизатах, полученных из клеток НЕК-293, временно трансфицированных мутантной формой  $\alpha$ -Gal A и инкубированных в течение 5 дней в присутствии 10 мкМ мигаластата, превышает эталонную активность  $\alpha$ -Gal A в других лизатах, полученных из других клеток НЕК-293, временно трансфицированных мутантной формой  $\alpha$ -Gal A и инкубированных в течение 5 дней в отсутствие 10 мкМ мигаластата, при этом мутантная форма  $\alpha$ -Gal A соответствует этой мутации. В соответствии с определением субъекту вводят мигаластат или его соль.

**[0030]** Активность  $\alpha$ -Gal A можно определять как число нмоль свободного 4-MU, высвобождаемого на миллиграмм белка в час. Определение может предусматривать определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 1%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50% или по меньшей мере 100% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A. Определение может предусматривать осуществление поискового запроса к хранилищу данных с идентификатором одной или нескольких мутаций  $\alpha$ -галактозидазы A и

получение результата запроса. Результат может указывать на то, что представление мутации включено в хранилище данных. Результат может включать одно или несколько значений, связанных с представлением мутации в хранилище данных, и при этом способ может дополнительно включать сравнение одного или нескольких значений или их обработанной версии с предварительно определенным порогом.

**[0031]** Способ предусмотрен в некоторых случаях. Информация о мутации, соответствующей субъекту, является доступной. С помощью информации о мутации идентифицируют одну или несколько мутаций  $\alpha$ -галактозидазы А. На основе информации о мутации определяют наличие у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal А в лизатах, полученных из клеток НЕК-293, временно трансфицированных мутантной формой  $\alpha$ -Gal А и инкубированных в течение 5 дней в присутствии 10 мкМ мигаластата, превышает эталонную активность  $\alpha$ -Gal А в других лизатах, полученных из других клеток НЕК-293, временно трансфицированных мутантной формой  $\alpha$ -Gal А и инкубированных в течение 5 дней в отсутствие 10 мкМ мигаластата, при этом мутантная форма  $\alpha$ -Gal А соответствует этой мутации. В соответствии с определением выводится указание на то, что мутация поддается лечению с помощью мигаластата или его соли.

**[0032]** Активность  $\alpha$ -Gal А можно определять как число нмоль свободного 4-MU, высвобождаемого на миллиграмм белка в час. Определение может предусматривать определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal А на по меньшей мере 1%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 50% или по меньшей мере 100% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal А. Определение может предусматривать осуществление поискового запроса к хранилищу данных с идентификатором одной или нескольких мутаций  $\alpha$ -галактозидазы А и получение результата запроса. Результат может указывать на то, что представление мутации включено в хранилище данных. Результат может включать одно или несколько значений, связанных с представлением мутации в

хранилище данных, и при этом способ может дополнительно включать сравнение одного или нескольких значений или их обработанной версии с предварительно определенным порогом. Способ может включать получение от пользовательского устройства первого сообщения, которое включает в себя информацию о мутации, и вывод указания может включать в себя осуществление передачи второго сообщения на пользовательское устройство, при этом второе сообщение включает в себя указание.

**[0033]** В некоторых случаях предусмотрена система. Система включает в себя один или несколько процессоров для обработки данных и энергонезависимую машиночитаемую среду для хранения, содержащую инструкции, которые при выполнении на одном или нескольких процессорах для обработки данных обеспечивают выполнение одним или несколькими процессорами для обработки данных части или всего одного или нескольких способов, раскрытых в данном документе. В некоторых случаях предоставляется компьютерный программный продукт, материально воплощенный в энергонезависимой машиночитаемой среде для хранения. Компьютерный программный продукт может включать в себя инструкции, выполненные с возможностью осуществления одним или несколькими процессорами для обработки данных части или всего одного или нескольких способов, раскрытых в данном документе.

**[0034]** Другой аспект настоящего изобретения относится к способу диагностирования у субъекта болезни Фабри, которая поддается лечению мигаластатом или его солью, при этом способ включает определение того, имеет ли  $\alpha$ -Gal A в образце, взятом от субъекта, аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере одну мутацию, указанную в таблице 2; при этом если  $\alpha$ -Gal A в образце от субъекта имеет аминокислотную последовательность, содержащую такую мутацию, то у субъекта имеется или существует риск развития болезни Фабри, которая поддается лечению мигаластатом или его солью. В одном или нескольких вариантах осуществления у субъекта имеются один или несколько симптомов болезни Фабри. В других вариантах

осуществления у субъекта отсутствуют какие-либо симптомы болезни Фабри. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является младенцем. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является мужчиной. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является женщиной. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект имеет семейный анамнез болезни Фабри. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является дочерью пациента с болезнью Фабри мужского пола, имеющего классическое аффективное расстройство.

**[0035]** Другой аспект настоящего изобретения относится к способу идентификации субъекта с болезнью Фабри, которая поддается лечению мигаластатом или его солью, при этом способ включает определение того, имеет ли  $\alpha$ -Gal A в образце, взятом от субъекта, аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере одну мутацию, указанную в таблице 2; при этом если  $\alpha$ -Gal A в образце от субъекта имеет аминокислотную последовательность, содержащую такую мутацию, то у субъекта имеется или существует риск развития болезни Фабри, которая поддается лечению мигаластатом или его солью. В одном или нескольких вариантах осуществления у субъекта имеются один или несколько симптомов болезни Фабри. В других вариантах осуществления у субъекта отсутствуют какие-либо симптомы болезни Фабри. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является младенцем. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является мужчиной. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является женщиной. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект имеет семейный анамнез болезни Фабри. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является дочерью пациента с болезнью Фабри мужского пола, имеющего классическое аффективное расстройство.

**[0036]** Другой аспект настоящего изобретения относится к способу диагностирования у субъекта болезни Фабри, поддающейся лечению мигаластатом или его солью, при этом способ включает определение того, содержит ли ген GLA в образце, взятом от субъекта, точечную мутацию по

сравнению с последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 1; если ген GLA в образце содержит такую точечную мутацию, то определение того, приводит ли точечная мутация к аминокислотной мутации  $\alpha$ -Gal A, указанной в таблице 2; где точечная мутация приводит к аминокислотной мутации  $\alpha$ -Gal A, указанной в таблице 2, при этом у субъекта имеется или существует риск развития болезни Фабри, которая поддается лечению мигаластатом или его солью. В других вариантах осуществления у субъекта отсутствуют какие-либо симптомы болезни Фабри. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является эмбрионом. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является младенцем. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является женщиной. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является мужчиной. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект имеет семейный анамнез болезни Фабри. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является дочерью пациента с болезнью Фабри мужского пола, имеющего классическое аффективное расстройство.

**[0037]** Другой аспект настоящего изобретения относится к способу идентификации субъекта с болезнью Фабри, поддающейся лечению мигаластатом или его солью, при этом способ включает определение того, содержит ли ген GLA в образце, взятом от субъекта, точечную мутацию по сравнению с последовательностью нуклеиновой кислоты под SEQ ID NO: 1; если ген GLA в образце содержит такую точечную мутацию, то определение того, приводит ли точечная мутация к аминокислотной мутации  $\alpha$ -Gal A, указанной в таблице 2; где точечная мутация приводит к аминокислотной мутации  $\alpha$ -Gal A, указанной в таблице 2, при этом у субъекта имеется или существует риск развития болезни Фабри, которая поддается лечению мигаластатом или его солью. В других вариантах осуществления у субъекта отсутствуют какие-либо симптомы болезни Фабри. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является эмбрионом. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является младенцем. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является женщиной. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является мужчиной. В одном или нескольких

вариантах осуществления субъект является женщиной. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект имеет семейный анамнез болезни Фабри. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект является дочерью пациента с болезнью Фабри мужского пола, имеющего классическое аффективное расстройство.

[0038] Ниже перечислены различные варианты осуществления. Будет понятно, что перечисленные ниже варианты осуществления можно комбинировать не только так, как указано ниже, но и в других подходящих комбинациях в соответствии с объемом настоящего изобретения.

### **Краткое описание графических материалов**

[0039] На фиг. 1A-E показана полная последовательность ДНК гена GLA дикого типа человека (SEQ ID NO: 1);

[0040] на фиг. 2 показан белок  $\alpha$ -Gal A дикого типа (SEQ ID NO: 2) и

[0041] на фиг. 3 показана последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая белок  $\alpha$ -Gal A дикого типа (SEQ ID NO: 3).

[0042] На фиг. 4A показана иллюстративная система взаимодействия для создания классификаций лечения на основе данных о мутациях.

[0043] На фиг. 4B показан схематический вид иллюстративной системы для классификации мутаций.

[0044] На фиг. 5 продемонстрирован иллюстративный способ применения данных о мутациях для создания прогностических показателей.

[0045] На фиг. 6 продемонстрирован иллюстративный способ применения данных о мутациях для создания прогностических выводов.

[0046] На фиг. 7 продемонстрированы иллюстративные представления мутаций, которые следует применять для облегчения оценок эффектов на основе мутаций.

[0047] На фиг. 8 продемонстрирован иллюстративный интерфейс для облегчения классификаций видов лечения на основе мутаций.

### Подробное описание

[0048] Перед описанием нескольких иллюстративных вариантов осуществления настоящего изобретения следует понять, что настоящее изобретение не ограничено подробными характеристиками конструкции или стадиями способа, указанными в следующем описании. Настоящее изобретение допускает другие варианты осуществления и может быть реализовано на практике или выполнено различными путями.

[0049] Как описано выше, очень трудно, если вообще возможно, предсказать, будет ли конкретный пациент с болезнью Фабри отвечать на лечение с помощью РС. В настоящее время при обследовании пациента необходимо сначала определить конкретную мутацию в  $\alpha$ -Gal A, а затем протестировать конкретную мутированную форму  $\alpha$ -Gal A пациента в анализе, чтобы определить, поддается ли мутация лечению с помощью мигаластата. Тестирование переносимости мигаластата обычно осуществляется кем-либо, кроме врача, который оценивает пациента в отношении лечения. Это тестирование требует времени и задерживает начало лечения.

[0050] Соответственно, различные аспекты настоящего изобретения относятся к идентификации новых мутаций GLA у пациентов с болезнью Фабри, которые будут отвечать на лечение фармакологическими шаперонами. Другие аспекты настоящего изобретения также относятся к лечению таких пациентов с болезнью Фабри. Например, неожиданно было обнаружено, что низкая активность  $\alpha$ -Gal A, возникающая в результате миссенс-мутаций в  $\alpha$ -Gal A, показанная в таблице 2, может повышаться при воздействии фармакологических шаперонов, даже несмотря на то, что у какого-либо пациента ранее не были идентифицированы именно эти мутации. В более широком смысле ожидается, что пациенты с такими мутациями будут чувствительными к лечению с помощью фармакологических шаперонов.

[0051] Применение информации из таблицы 2 предотвращает задержку начала лечения, поскольку больше нет необходимости в дальнейшем тестировании восприимчивости РС  $\alpha$ -Gal A у пациента. Вместо этого, после определения конкретной мутации у пациента клиницист может ознакомиться со списком мутаций  $\alpha$ -Gal A (например, в том числе одной или несколькими мутациями, перечисленными в таблице 2) и, если мутация пациента присутствует в списке, то можно немедленно начать лечение.

[0052] Идентификацию этих новых мутаций также можно применять для определения того, подвержен ли субъект, в том числе эмбрион или новорожденный младенец, риску развития болезни Фабри до появления симптомов. В одном или нескольких вариантах осуществления субъект может подвергаться риску развития болезни Фабри, например, иметь семейный анамнез болезни Фабри.

[0053] Определения

[0054] Термины, используемые в данном описании в целом, имеют значения, общепринятые в уровне техники, в контексте настоящего изобретения и в конкретном контексте, где используется каждый термин. Определенные термины обсуждаются ниже или в других местах в данном описании, чтобы обеспечить дополнительное указание для практикующего специалиста при описании композиций и способов по настоящему изобретению и их получения и применения.

[0055] Термин "болезнь Фабри" относится к сцепленной с X-хромосомой врожденной ошибке катаболизма гликофинголипидов из-за недостаточности активности лизосомальной  $\alpha$ -Gal A. Этот дефект вызывает накопление субстрата, представляющего собой глоботриаозилцерамид ("GL-3", также известный как Gb<sub>3</sub> или тригексоид церамида), и родственных гликофинголипидов в эндотелиальных лизосомах сосудов сердца, почек, кожи и других тканей. Другим субстратом фермента является глоботриаозилсфингозин плазмы крови ("lyso-Gbb<sub>3</sub> плазмы крови").

[0056] "Носителем" является женщина, у которой имеется одна X-хромосома с дефектным геном  $\alpha$ -Gal A и одна X-хромосома с нормальным геном и у которой в клетках одного или нескольких типов имеет место инактивация X-хромосомы с нормальным аллелем. У носителя часто диагностируют наличие болезни Фабри.

[0057] "Пациент" относится к субъекту, у которого диагностировано или подозревается наличие определенного заболевания. Пациентом может быть человек или животное.

[0058] "Пациент с болезнью Фабри" относится к индивидууму, у которого диагностировано или подозревается наличие болезни Фабри и который имеет мутантную  $\alpha$ -Gal A, которая дополнительно определена ниже. Характерные маркеры болезни Фабри могут встречаться у мужчин-гемизигот и женщин-носителей с одинаковой распространенностью, хотя женщины, как правило, поражаются менее тяжелой формой.

[0059]  $\alpha$ -Галактозидаза A ( $\alpha$ -Gal A) человека относится к ферменту, кодируемому геном GLA человека. Полная последовательность ДНК  $\alpha$ -Gal A, включая интроны и экзоны, доступна в GenBank под № доступа X14448.1 и показана на фиг. 1A-E (SEQ ID NO: 1). Фермент  $\alpha$ -Gal A человека состоит из 429 аминокислот и доступен в GenBank под №№ доступа X14448.1 и U78027 и показан на фиг. 2 (SEQ ID NO: 2). Последовательность нуклеиновой кислоты, которая содержит только кодирующие области (т. е. экзоны) под SEQ ID NO: 1, показана на фиг. 3 (SEQ ID NO: 3).

[0060] Термин "мутантный белок" включает белок с мутацией в гене, кодирующем этот белок, что приводит к неспособности белка достичь стабильной конформации в условиях, обычно присутствующих в ER. Неспособность к достижению стабильной конформации в результате приводит к тому, что значительное количество фермента разрушается, а не транспортируется в лизосому. Такую мутацию иногда называют

"конформационной мутацией". Такие мутации включают без ограничения миссенс-мутации и небольшие делеции и вставки в рамке считывания.

[0061] Используемый в одном варианте осуществления в данном документе термин "мутантная  $\alpha$ -Gal A" включает  $\alpha$ -Gal A, которая характеризуется наличием мутации в гене, кодирующем  $\alpha$ -Gal A, которая в результате приводит к неспособности фермента достичь стабильной конформации в условиях, обычно присутствующих в ER. Неспособность к достижению стабильной конформации в результате приводит к тому, что значительное количество фермента разрушается, а не транспортируется в лизосому.

[0062] Используемый в данном документе термин "специфический фармакологический шаперон" ("SPC") или "фармакологический шаперон" ("PC") относится к любой молекуле, включая малую молекулу, белок, пептид, нуклеиновую кислоту, углевод и т. д., которая специфически связывается с белком и проявляет один или несколько из следующих эффектов: (i) усиливает образование стабильной молекулярной конформации белка; (ii) индуцирует транспорт белка из ER в другое местоположение в клетке, предпочтительно в его нативное местоположение в клетке, т. е. предотвращает ER-связанное разрушение белка; (iii) предотвращает агрегацию белков с неправильным фолдингом и/или (iv) восстанавливает или усиливает по меньшей мере частичную функцию и/или активность белка дикого типа. Соединение, которое специфически связывается, например, с  $\alpha$ -Gal A, означает, что оно связывается с определенным ферментом и оказывает шаперонный эффект в отношении этого фермента, а не всей группы родственных или неродственных ферментов. Более конкретно этот термин не относится к эндогенным шаперонам, таким как BiP, или к неспецифическим средствам, которые продемонстрировали неспецифическую шапероновую активность в отношении различных белков, таким как глицерин, DMSO или дейтерированная вода, т. е. химическим шаперонам. В одном или нескольких вариантах осуществления настоящего изобретения PC может быть обратимым конкурентным ингибитором. В одном

варианте осуществления РС представляет собой мигаластат или его соль. В другом варианте осуществления РС представляет собой свободное основание мигаластата (например, 123 мг свободного основания мигаластата). В еще одном варианте осуществления РС представляет собой соль мигаластата (например, 150 мг мигаластата HCl).

[0063] "Конкурентный ингибитор" фермента может относиться к соединению, которое структурно подобно химической структуре и молекулярной геометрии субстрата фермента для связывания фермента примерно в том же месте, что и субстрат. Таким образом, ингибитор конкурирует за тот же активный сайт, что и молекула субстрата, за счет чего увеличивается  $K_m$ . Конкурентное ингибирование обычно является обратимым, если имеется достаточное количество молекул субстрата для вытеснения ингибитора, т. е. конкурентные ингибиторы могут связываться обратимо. Поэтому степень ингибирования фермента зависит от концентрации ингибитора, концентрации субстрата и показателей относительной аффинности ингибитора и субстрата к активному сайту.

[0064] Используемый в данном документе термин "специфически связывает" относится к взаимодействию фармакологического шаперона с белком, таким как  $\alpha$ -Gal A, в частности, к взаимодействию с аминокислотными остатками белка, которые непосредственно участвуют в контакте с фармакологическим шапероном. Фармакологический шаперон специфически связывается с белком-мишенью, например  $\alpha$ -Gal A, проявляя шаперонный эффект в отношении белка, а не всей группы родственных или неродственных белков. Аминокислотные остатки белка, которые взаимодействуют с любым фармакологическим шапероном, могут находиться в "активном сайте" белка или за его пределами. Специфическое связывание можно оценивать посредством стандартных анализов связывания или структурных исследований, например, совместной кристаллизации, ЯМР и т. п. Активным сайтом у  $\alpha$ -Gal A является субстрат-связывающий сайт.

[0065] "Недостаточная активность  $\alpha$ -Gal A" относится к активности  $\alpha$ -Gal A в клетках пациента, которая ниже нормального диапазона по сравнению (с использованием тех же способов) с активностью у здоровых индивидуумов, не имеющих или без подозрения на наличие болезни Фабри или любого другого заболевания (особенно заболевания крови).

[0066] Используемые в данном документе термины "усиливать активность  $\alpha$ -Gal A" или "увеличивать активность  $\alpha$ -Gal A" относятся к увеличению количества  $\alpha$ -Gal A, которая принимает стабильную конформацию в клетке, вступившей в контакт с фармакологическим шапероном, специфическим в отношении  $\alpha$ -Gal A, относительно количества в клетке (предпочтительно в клетке того же типа или в той же клетке, например, в более раннее время), не вступавшей в контакт с фармакологическим шапероном, специфическим в отношении  $\alpha$ -Gal A. Этот термин также относится к увеличению уровня транспортировки  $\alpha$ -Gal A в лизосому в клетке, вступившей в контакт с фармакологическим шапероном, специфическим в отношении  $\alpha$ -Gal A, по сравнению с транспортировкой  $\alpha$ -Gal A, не вступавшей в контакт с фармакологическим шапероном, специфическим в отношении такого белка. Эти термины относятся как к  $\alpha$ -Gal A дикого типа, так и к мутантной  $\alpha$ -Gal A. В одном варианте осуществления увеличение количества  $\alpha$ -Gal A в клетке измеряют путем измерения степени гидролиза искусственного субстрата в лизатах из клеток, которые были обработаны с помощью РС. Повышение степени гидролиза свидетельствует об увеличенной активности  $\alpha$ -Gal A.

[0067] Термин "активность  $\alpha$ -Gal A" относится к нормальной физиологической функции  $\alpha$ -Gal A дикого типа в клетке. Например, активность  $\alpha$ -Gal A предусматривает гидролиз GL-3.

[0068] "Пациент, у которого наблюдается ответ на лечение" представляет собой индивидуума, у которого диагностировано или подозревается наличие лизосомального нарушения накопления, такого как, например, болезнь Фабри, клетки которого проявляют достаточно увеличенную активность  $\alpha$ -Gal A

соответственно, и/или уменьшение выраженности симптомов или увеличение уровня суррогатных маркеров в ответ на контакт с РС. Неограничивающими примерами увеличения уровня суррогатных маркеров при болезни Фабри являются lyso-GB3 и соединения, раскрытые в публикации заявки на патент США № US 2010-0113517, которая, таким образом, включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0069] Неограничивающие примеры улучшения в отношении суррогатных маркеров при болезни Фабри, раскрытых в US 2010/0113517, включают повышение уровней или активности  $\alpha$ -Gal A в клетках (например, фибробластах) и ткани; уменьшения уровня накопления GL-3; снижение концентрации гомоцистеина и васкулярной молекулы клеточной адгезии-1 (VCAM-1) в плазме крови; снижение уровня накопления GL-3 в клетках миокарда и фиброцитах клапанов; уменьшение уровня lyso-Gb3 в плазме крови; уменьшение степени гипертрофии сердца (особенно левого желудочка), уменьшение выраженности клапанной недостаточности и аритмии; уменьшение выраженности протеинурии; сниженные концентрации липидов в моче, таких как СТН, лактозилцерамид, церамид, и увеличение концентрации глюкозилцерамида и сфингомиелина в моче; отсутствие слоистых телец-включений (зебровидных телец) в эпителиальных клетках клубочков; варианты улучшения функции почек; частичное устранение гипогидроза; отсутствие ангиокератом; и варианты улучшения в отношении нарушений слуха, таких как высокочастотная нейросенсорная тугоухость, прогрессирующая тугоухость, внезапная глухота или шум в ушах. Ослабления неврологических симптомов включают предотвращение транзиторной ишемической атаки (ТИА) или инсульта и уменьшение интенсивности нейропатической боли, проявляющейся как акропарестезия (чувство жжения или покалывания в конечностях). Другим типом клинического маркера, который можно оценивать при болезни Фабри, является частота случаев болезнетворных сердечно-сосудистых проявлений. Общие сердечные проявления болезни Фабри включают гипертрофию левого желудочка, порок клапанов (особенно пролапс митрального клапана и/или регургитация), раннюю ишемическую болезнь сердца, стенокардию, инфаркт

миокарда, нарушения проводимости, аритмии, застойную сердечную недостаточность.

[0070] Доза, которая приводит к достижению одного или нескольких из вышеупомянутых ответов, является "терапевтически эффективной дозой".

[0071] Фраза "фармацевтически приемлемый" относится к молекулярным единицам и композициям, которые являются физиологически переносимыми и обычно не приводят к нежелательным реакциям при введении человеку. В некоторых вариантах осуществления используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый" означает одобренный регулирующим ведомством федерального правительства или правительства штата или включенный в список препаратов для применения у животных, а более конкретно у людей, в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее. Термин "носитель" применительно к фармацевтическому носителю относится к разбавителю, адъюванту, вспомогательному веществу или среденосителю, с которыми вводят соединение. Такими фармацевтическими носителями могут являться стерильные жидкости, такие как вода и масла. В качестве носителей, в частности для инъекционных растворов, предпочтительно используют воду или водные солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина. Подходящие фармацевтические носители описаны в 18-ом издании "Remington's Pharmaceutical Sciences", E.W, Martin, или других изданиях.

[0072] Используемый в данном документе термин "выделенный" означает, что указанный материал удален из среды, в которой он обычно находится. Таким образом, выделенный биологический материал может не содержать клеточных компонентов, т. е. компонентов клеток, в которых материал выявлен или продуцируется. В случае молекул нуклеиновой кислоты выделенная нуклеиновая кислота включает продукт ПЦР, полосу mRNA на геле, cDNA или рестриктазу. В другом варианте осуществления выделенная нуклеиновая кислота предпочтительно вырезана из хромосомы, в которой она может встречаться, и более предпочтительно уже не связана с нерегуляторными,

некодирующими областями или с другими генами, расположенным выше или ниже гена, содержащегося в выделенной молекуле нуклеиновой кислоты, когда он находится в хромосоме. В еще одном варианте осуществления в выделенной нуклеиновой кислоте отсутствует один или несколько интронов. Выделенные нуклеиновые кислоты включают последовательности, вставленные в плазмиды, космиды, искусственные хромосомы и т. п. Таким образом, в конкретном варианте осуществления рекомбинантная нуклеиновая кислота представляет собой выделенную нуклеиновую кислоту. Выделенный белок может быть связан с другими белками или нуклеиновыми кислотами или как с первыми, так и со вторыми, с которыми он связан в клетке, или с клеточными мембранами, если он является мембраносвязанным белком. Выделенные органелла, клетка или ткань являются удаленными из анатомического участка, в котором они находятся в организме. Выделенный материал может быть очищенным, однако это не является обязательным.

**[0073]** Термины "приблизительно" и "примерно" в целом должны означать приемлемую степень погрешности для измеряемой величины с учетом природы или точности измерений. Обычно иллюстративные степени погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений. В качестве альтернативы и, в частности, в биологических системах термины "приблизительно" и "примерно" могут означать значения, которые находятся в пределах порядка величин, предпочтительно в пределах 10- или 5-кратного и более предпочтительно в пределах 2-кратного изменения от указанного значения. Численные величины, приведенные в данном документе, являются примерными, если не указано иное, что означает, что термин "приблизительно" или "примерно" может подразумеваться, если не указано точно.

**[0074]** Термин "заместительная ферментная терапия" или "ERT" относится к введению ненативного очищенного фермента индивидууму с дефицитом такого фермента. Вводимый белок можно получить из природных источников

или путем рекомбинантной экспрессии (как описано более подробно ниже). Термин также относится к введению очищенного фермента индивидууму, которому по иным причинам требуется введение очищенного фермента или получающему пользу от этого, например страдающему недостаточностью фермента. Вводимый фермент может представлять собой очищенный рекомбинантный фермент, полученный *in vitro*, или белок, очищенный от выделенной ткани или жидкости, такой как, например, плацента или молоко животных, или из растений.

[0075] Используемый в данном документе термин "эквивалент свободного основания" или "FBE" относится к количеству мигаластата, присутствующего в мигаластате или его соли. Другими словами термин "FBE" означает либо количество свободного основания мигаластата, либо эквивалентное количество свободного основания мигаластата, которое представлено солью мигаластата. Например, из-за веса гидрохлоридной соли 150 мг гидрохлорида мигаластата обеспечивают мигаластат лишь в количестве 123 мг формы свободного основания мигаластата. Ожидается, что и другие соли будут иметь различные коэффициенты преобразования в зависимости от молекулярной массы соли.

[0076] Термин "мигаластат" охватывает свободное основание мигаластата или его фармацевтически приемлемую соль (например, мигаластат-HCl), если конкретно не указано иное.

[0077] Термины "мутация" и "вариант" (например, как в "мутация или вариант, поддающиеся лечению") относятся к замене в нуклеотидной последовательности гена или хромосомы. Эти два термина, упоминаемых в данном документе, как правило, используются вместе, например, как в "мутация или вариант", в отношении замены в нуклеотидной последовательности, указанной в предыдущем предложении. Если по какой-либо причине упоминается только один из двух терминов, включение отсутствующего термина предусмотрено, и это следует понимать таким образом. Кроме того, термины "мутация, поддающаяся лечению" и "вариант, поддающийся лечению" относятся

к мутации или варианту, которые поддаются лечению посредством терапии с помощью РС, например к мутации, которая поддается лечению посредством терапии с помощью мигаластата. Конкретным типом мутации или варианта, поддающихся лечению, является "мутация или вариант, поддающиеся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК", которые представляют собой мутацию или вариант, определяемые как поддающиеся лечению посредством терапии с помощью мигаластата в соответствии с критериями в анализе с использованием клеток НЕК *in vitro*, описанном в данном документе.

**[0078]**      Болезнь Фабри

**[0079]**      Болезнь Фабри представляет собой редкое, прогрессирующее и разрушительное лизосомальное нарушение накопления, сцепленное с X-хромосомой. Мутации в гене GLA приводят к дефициту лизосомального фермента  $\alpha$ -Gal A, который необходим для метаболизма гликофинголипидов. Снижение активности  $\alpha$ -Gal A на ранних этапах жизни приводит к накоплению гликофинголипидов, в том числе GL-3 и lyso-Gb3 в плазме крови, и приводит к симптомам и ограничивающим жизнь последствиям от болезни Фабри, включая боль, желудочно-кишечные симптомы, отказ почек, кардиомиопатию, цереброваскулярные явления и раннюю смертность. Раннее начало терапии и пожизненное лечение предоставляют возможность замедлить прогрессирование заболевания и увеличить продолжительность жизни.

**[0080]**      Болезнь Фабри охватывает спектр тяжести заболевания и возраст возникновения, хотя ее традиционно делят на 2 основных фенотипа: "классический" и "с поздним началом". Классический фенотип был приписан главным образом мужчинам с уровнем активности  $\alpha$ -Gal A в диапазоне от не поддающегося обнаружению до низкого и более ранним началом почечных, сердечных и/или цереброваскулярных проявлений. Фенотип с поздним началом был приписан главным образом мужчинам с более высокой остаточной активностью  $\alpha$ -Gal A и более поздним началом таких проявлений.

Гетерозиготные носители женского пола обычно экспрессируют фенотип с поздним началом, но в зависимости от характера инактивации X-хромосомы может также проявляться классический фенотип.

[0081] Было выявлено более 1000 мутаций GLA, вызывающих болезнь Фабри. Примерно 60% являются миссенс-мутациями, приводящими к одиночным аминокислотным замещениям в ферменте  $\alpha$ -Gal A. Миссенс-мутации GLA часто приводят к образованию аномально свернутых и нестабильных форм  $\alpha$ -Gal A, и большинство из них связаны с классическим фенотипом. Механизмы контроля качества здоровой клетки в эндоплазматическом ретикулуме блокируют перенос таких аномальных белков в лизосомы и направляют их на раннее разрушение и выведение. Многие миссенс-мутантные формы являются целями для мигаластата,  $\alpha$ -Gal A-специфического фармакологического шаперона.

[0082] Клинические проявления болезни Фабри охватывают широкий спектр тяжести и в общих чертах коррелируют с остаточными уровнями  $\alpha$ -GAL у пациента. Большинство пациентов, проходящих лечение в настоящее время, называют пациентами с классической болезнью Фабри, большая часть из которых мужчины. Эти пациенты страдают от болезни различных органов, в том числе почек, сердца и головного мозга, при этом симптомы болезни впервые появляются в подростковом возрасте и обычно прогрессируют по тяжести вплоть до летального исхода на четвертом или пятом десятилетии жизни. Ряд недавних исследований позволяет предположить, что существует большое количество мужчин и женщин, которым не поставлен диагноз, у которых имеется ряд симптомов болезни Фабри, таких как нарушение функции сердца или почек и инсульты, которые обычно впервые появляются в зрелом возрасте. Индивидуумы с таким типом болезни Фабри, называемой болезнью Фабри с поздним началом, склонны иметь более высокие остаточные уровни  $\alpha$ -GAL, чем пациенты, болеющие классической болезнью Фабри. Индивидуумы с поздним началом болезни Фабри обычно впервые испытывают симптомы заболевания во взрослом возрасте и часто имеют симптомы заболевания, сосредоточенные на

одном органе, такие как увеличение левого желудочка или прогрессирующий отказ почек. Кроме того, болезнь Фабри с поздним началом также может проявляться в виде инсультов с неизвестной этиологией.

**[0083]** У пациентов с болезнью Фабри имеется прогрессирующая почечная недостаточность, а у пациентов, не получающих лечение, к пятому десятилетию жизни развивается терминальная стадия почечной недостаточности. Дефицит активности  $\alpha$ -Gal A приводит к накоплению GL-3 и родственных гликофинголипидов в клетках многих типов, включая клетки в почке. GL-3 накапливается в подоцитах, эпителиальных клетках и тубулярных клетках дистального канальца и петли Генле. Недостаточность функции почек может проявляться в виде протеинурии и сниженной скорости клубочковой фильтрации.

**[0084]** Поскольку болезнь Фабри является редким полиорганным заболеванием, возникает в широком возрастном диапазоне и неоднородна в своем проявлении, правильная диагностика является проблематичной. Уровень осведомленности среди работников здравоохранения низок и зачастую ставятся ошибочные диагнозы. Диагноз болезни Фабри чаще всего подтверждают по сниженной активности  $\alpha$ -Gal A в плазме крови или периферических лейкоцитах (WBC) после анализа симптомокомплекса у пациента в сочетании с мутационным анализом. У женщин диагностика является еще более сложной, поскольку ферментативная идентификация женщин-носителей менее надежна из-за случайной инактивации X-хромосомы в некоторых клетках у носителей. Например, некоторые "неизбежные носители" (дочери классически пораженных мужчин) имеют активности фермента  $\alpha$ -Gal A в диапазоне от нормальной до очень низкой активности. Поскольку носители могут обладать нормальной активностью фермента  $\alpha$ -Gal A в лейкоцитах, только идентификация мутации  $\alpha$ -Gal A путем генетического тестирования обеспечивает точную идентификацию и/или диагностику носителя.

[0085] Кроме того, как описано выше, возраст начала, прогрессирование и тяжесть болезни Фабри по меньшей мере частично зависят от скорости накопления субстрата, который коррелирует с ферментативной активностью в лизосомах. Таким образом, полное отсутствие остаточной активности может соответствовать быстрому накоплению субстрата и, следовательно, более тяжелой форме заболевания (с ранним началом и быстрым прогрессированием). Однако даже небольших количественных показателей остаточной активности может быть достаточно для разрушения больших количеств субстрата. Это, в свою очередь, приведет к развитию более легкого заболевания с более поздним началом и более медленным прогрессированием вследствие замедленного накопления субстрата. Принимая во внимание эти факторы, считают, что даже незначительное увеличение ферментативной активности может обеспечить уменьшение эффекта тяжелого клинического фенотипа. Данные указывают на то, что согласно оценкам в случае большинства LSD наличие даже 1%-6% нормальной активности является достаточным, чтобы отсрочить или предотвратить начало заболевания или вызвать более легкую форму заболевания. То есть даже небольшое увеличение активности может оказать значительное влияние на уровни субстрата и, следовательно, на тяжесть заболевания и скорость прогрессирования заболевания. И наоборот, предполагают, что мутантный лизосомальный фермент, который не демонстрирует ответ *in vitro*, также не будет отвечать *in vivo*.

[0086] В одном или нескольких вариантах осуществления мутантные или варианты формы  $\alpha$ -Gal A, которые считаются поддающимися лечению с помощью мигаластата, определяют как демонстрирующие относительное увеличение (+10 мкМ мигаластата) в  $\geq 1,20$  раза и абсолютное увеличение (+10 мкМ мигаластата), составляющее  $\geq 3,0\%$  от значения для дикого типа, при экспрессии мутантной формы  $\alpha$ -Gal A в клетках HEK-293 (что называют "анализом с использованием клеток HEK") в соответствии с валидированным согласно надлежащей лабораторной практике (GLP) анализом *in vitro* (анализом с использованием клеток HEK или анализом восприимчивости к лечению с помощью мигаластата, соответствующим требованиям GLP). Такие мутации или

варианты также в данном документе называют мутациями или вариантами, "поддающимися лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК".

**[0087]** Были предусмотрены способы предварительного скрининга, с помощью которых оценивают повышение уровня фермента до начала лечения. Например, анализ с применением клеток НЕК-293 используют в клинических испытаниях для прогнозирования того, будет ли данная мутация чувствительной к лечению с помощью фармакологического шаперона (например, мигаластата). В данном анализе создают cDNA-конструкции. Соответствующие мутантные формы  $\alpha$ -Gal A временно экспрессируют в клетках НЕК-293. Затем клетки инкубируют  $\pm$  мигаластат (от 17 нМ до 1 мМ) в течение 4-5 дней. После этого измеряют уровни  $\alpha$ -Gal A в лизатах клеток с применением синтетического флуорогенного субстрата (4-MU- $\alpha$ -Gal) или с помощью вестерн-блоттинга. Так действовали в случае известных вызывающих заболевание миссенс-мутаций или небольших вставок/делеций в рамке считывания. Мутации, которые ранее были идентифицированы как чувствительные к РС (например, мигаластату) с помощью таких способов, перечислены в патенте США № 8592362, который, таким образом, включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

**[0088]** Мутации, поддающиеся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, включают по меньшей мере такие мутации, перечисленные в таблице справочных данных по фармакологии (например, мутации, упоминаемые в инструкциях по медицинскому применению США или международных инструкциях по медицинскому применению для продукта на основе мигаластата, такого как GALAFOLD®). Используемый в данном документе термин "таблица справочных данных по фармакологии" относится к любой общедоступной письменной или электронной записи, включенной либо в инструкцию по медицинскому применению в упаковке продукта на основе мигаластата (например, GALAFOLD®), либо на веб-сайте, доступном поставщикам медицинских услуг, которая сообщает о том, являются ли

конкретные мутация или вариант чувствительными к терапии с помощью РС, представляющего собой мигаластат (например, GALAFOLD®), и такая запись не обязательно ограничена письменными записями, представленными в табличной форме. В одном варианте осуществления настоящего изобретения "таблица справочных данных по фармакологии", таким образом, относится к любому хранилищу информации, которое включает в себя одну(один) или несколько мутаций или вариантов, поддающихся лечению. В другом варианте осуществления "таблица справочных данных по фармакологии" относится к обновленному хранилищу мутаций или вариантов, поддающихся лечению, которое включает в себя новые мутации или варианты, раскрытые в данном документе (т. е. мутации, представленные в таблице 2). Иллюстративную таблицу справочных данных по фармакологии для мутаций, поддающихся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, также можно найти в общей характеристике лекарственного препарата и/или информации о назначении для GALAFOLD® в различных странах, в которых GALAFOLD® одобрен для применения, или на веб-сайте, таком как [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com) или [www.fabrygenevariantsearch.com](http://www.fabrygenevariantsearch.com), каждый из которых, таким образом, включен в данный документ посредством ссылки в его полном объеме.

**[0089]** Иллюстративная таблица справочных данных по фармакологии для мутаций, поддающихся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, представлена в таблице 1 ниже. В одном или нескольких вариантах осуществления, если двойная мутация присутствует в одной и той же хромосоме (мужчины и женщины), этот пациент считается поддающимся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, если двойная мутация присутствует в одной записи в таблице 1 (например, D55V/Q57L). В некоторых вариантах осуществления, если двойная мутация присутствует в разных хромосомах (только у женщин), такой пациент считается поддающимся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, если в таблице 1 присутствует любая одна из отдельных мутаций.

**Таблица 1**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в последовательности и белка</b>
c.7C>G	c.C7G	L3V
c.8T>C	c.T8C	L3P
c.[11G>T; 620A>C]	c.G11T/A620C	R4M/Y207S
c.37G>A	c.G37A	A13T
c.37G>C	c.G37C	A13P
c.43G>A	c.G43A	A15T
c.44C>G	c.C44G	A15G
c.53T>G	c.T53G	F18C
c.58G>C	c.G58C	A20P
c.59C>A	c.C59A	A20D
c.65T>G	c.T65G	V22G
c.70T>C или c.70T>A	c.T70C или c.T70A	W24R
c.70T>G	c.T70G	W24G
c.72G>C или c.72G>T	c.G72C или c.G72T	W24C
c.95T>C	c.T95C	L32P
c.97G>C	c.G97C	D33H
c.97G>T	c.G97T	D33Y
c.98A>G	c.A98G	D33G
c.100A>G	c.A100G	N34D
c.100A>C	c.A100C	N34H
c.101A>C	c.A101C	N34T
c.101A>G	c.A101G	N34S
c.102T>G или c.102T>A	c.T102G или c.T102A	N34K
c.103G>C или c.103G>A	c.G103C или c.G103A	G35R
c.104G>A	c.G104A	G35E
c.104G>C	c.G104C	G35A

**Таблица 1**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в последовательности и белка</b>
с.104G>T	с.G104T	G35V
с.107T>C	с.T107C	L36S
с.107T>G	с.T107G	L36W
с.108G>C или с.108G>T	с.G108C или с.G108T	L36F
с.109G>A	с.G109A	A37T
с.110C>T	с.C110T	A37V
с.122C>T	с.C122T	T41I
с.124A>C или с.124A>T	с.A124C или с.A124T	M42L
с.124A>G	с.A124G	M42V
с.125T>A	с.T125A	M42K
с.125T>C	с.T125C	M42T
с.125T>G	с.T125G	M42R
с.126G>A, или с.126G>C, или с.126G>T	с.G126A, или с.G126C, или с.G126T	M42I
с.137A>C	с.A137C	H46P
с.142G>C	с.G142C	E48Q
с.152T>A	с.T152A	M51K
с.153G>A, или с.153G>T, или с.153G>C	с.G153A, или с.G153T, или с.G153C	M51I
с.159C>G или с.159C>A	с.C159G или с.C159A	N53K
с.157A>G	с.A157G	N53D
с.[157A>C; 158A>T]	с.A157C/A158T	N53L
с.160C>T	с.C160T	L54F
с.161T>C	с.T161C	L54P
с.164A>G	с.A164G	D55G
с.164A>T	с.A164T	D55V

**Таблица 1**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в последовательности и белка</b>
с.[164А>Т; 170А>Т]	с.А164Т/А170Т	D55V/Q57L
с.167G>T	с.G167T	C56F
с.167G>A	с.G167A	C56Y
с.170А>G	с.А170G	Q57R
с.170А>Т	с.А170Т	Q57L
с.175G>A	с.G175A	E59K
с.178С>А	с.С178А	P60T
с.178С>Т	с.С178Т	P60S
с.179С>Т	с.С179Т	P60L
с.184_185insTAG	с.184_185insTAG	S62delinsLA
с.196G>A	с.G196A	E66K
с.197А>G	с.А197G	E66G
с.207С>А или с.207С>G	с.С207А или с.С207G	F69L
с.214А>G	с.А214G	M72V
с.216G>А, или с.216G>Т, или с.216G>С	с.G216А, или с.G216Т, или с.G216С	M72I
с.218С>Т	с.С218Т	A73V
с.227Т>С	с.Т227С	M76T
с.239G>A	с.G239A	G80D
с.239G>T	с.G239T	G80V
с.247G>A	с.G247A	D83N
с.253G>A	с.G253A	G85S
с.254G>A	с.G254A	G85D
с.[253G>А; 254G>А]	с.G253А/G254А	G85N
с.[253G>А; 254G>Т; 255Т>G]	с.G253А/G254Т/Т255G	G85M

**Таблица 1**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в последовательности и белка</b>
с.261G>C или с.261G>T	с.G261C или с.G261T	E87D
с.263A>C	с.A263C	Y88S
с.265C>T	с.C265T	L89F
с.272T>C	с.T272C	I91T
с.288G>A, или с.288G>T, или с.288G>C	с.G288A, или с.G288T, или с.G288C	M96I
с.286A>G	с.A286G	M96V
с.289G>C	с.G289C	A97P
с.290C>T	с.C290T	A97V
с.305C>T	с.C305T	S102L
с.311G>T	с.G311T	G104V
с.316C>T	с.C316T	L106F
с.320A>G	с.A320G	Q107R
с.322G>A	с.G322A	A108T
с.326A>G	с.A326G	D109G
с.334C>G	с.C334G	R112G
с.335G>A	с.G335A	R112H
с.335G>T	с.G335T	R112L
с.337T>A	с.T337A	F113I
с.337T>C, или с.339T>A, или с.339T>G	с.T337C, или с.T339A, или с.T339G	F113L
с.352C>T	с.C352T	R118C
с.361G>A	с.G361A	A121T
с.368A>G	с.A368G	Y123C
с.373C>T	с.C373T	H125Y
с.374A>T	с.A374T	H125L

**Таблица 1**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в последовательности и белка</b>
c.376A>G	c.A376G	S126G
c.383G>A	c.G383A	G128E
c.399T>G	c.T399G	I133M
c.404C>T	c.C404T	A135V
c.408T>A или c.408T>G	c.T408A или c.T408G	D136E
c.416A>G	c.A416G	N139S
c.419A>C	c.A419C	K140T
c.427G>A	c.G427A	A143T
c.431G>A	c.G431A	G144D
c.431G>T	c.G431T	G144V
c.434T>C	c.T434C	F145S
c.436C>T	c.C436T	P146S
c.437C>G	c.C437G	P146R
c.454T>G	c.T454G	Y152D
c.454T>C	c.T454C	Y152H
c.455A>G	c.A455G	Y152C
c.465T>A или c.465T>G	c.T465A или c.T465G	D155E
c.466G>T	c.G466T	A156S
c.466G>A	c.G466A	A156T
c.467C>T	c.C467T	A156V
c.471G>C или c.471G>T	c.G471C или c.G471T	Q157H
c.484T>G	c.T484G	W162G
c.493G>C	c.G493C	D165H
c.494A>G	c.A494G	D165G
c.[496C>G; 497T>G]	c.C496G/T497G	L166G
c.496C>G	c.C496G	L166V

**Таблица 1**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в последовательности и белка</b>
c.496_497delinsTC	c.496_497delinsTC	L166S
c.499C>G	c.C499G	L167V
c.506T>C	c.T506C	F169S
c.511G>A	c.G511A	G171S
c.520T>C	c.T520C	C174R
c.520T>G	c.T520G	C174G
c.525C>G или c.525C>A	c.C525G или c.C525A	D175E
c.539T>G	c.T539G	L180W
c.540G>C	c.G540C	L180F
c.548G>C	c.G548C	G183A
c.548G>A	c.G548A	G183D
c.550T>A	c.T550A	Y184N
c.551A>G	c.A551G	Y184C
c.553A>G	c.A553G	K185E
c.559A>G	c.A559G	M187V
c.559_564dup	c.559_564dup	p.M187_S188dup
c.560T>C	c.T560C	M187T
c.561G>T, или c.561G>A, или c.561G>C	c.G561T, или c.G561A, или c.G561C	M187I
c.567G>C или c.567G>T	c.G567C или c.G567T	L189F
c.572T>A	c.T572A	L191Q
c.580A>G	c.A580G	T194A
c.581C>T	c.C581T	T194I
c.584G>T	c.G584T	G195V
c.586A>G	c.A586G	R196G
c.593T>C	c.T593C	I198T

**Таблица 1**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в последовательности и белка</b>
c.595G>A	c.G595A	V199M
c.596T>C	c.T596C	V199A
c.596T>G	c.T596G	V199G
c.599A>G	c.A599G	Y200C
c.602C>T	c.C602T	S201F
c.602C>A	c.C602A	S201Y
c.608A>T	c.A608T	E203V
c.609G>C или c.609G>T	c.G609C или c.G609T	E203D
c.610T>G	c.T610G	W204G
c.611G>T	c.G611T	W204L
c.613C>A	c.C613A	P205T
c.613C>T	c.C613T	P205S
c.614C>T	c.C614T	P205L
c.619T>C	c.T619C	Y207H
c.620A>C	c.A620C	Y207S
c.623T>G	c.T623G	M208R
c.628C>T	c.C628T	P210S
c.629C>T	c.C629T	P210L
c.638A>G	c.A638G	K213R
c.638A>T	c.A638T	K213M
c.640C>T	c.C640T	P214S
c.641C>T	c.C641T	P214L
c.643A>G	c.A643G	N215D
c.644A>G	c.A644G	N215S
c.644A>T	c.A644T	N215I
c.[644A>G; 937G>T]	c.A644G/G937T	N215S/D313Y

**Таблица 1**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в последовательности и белка</b>
c.646T>G	c.T646G	Y216D
c.647A>C	c.A647C	Y216S
c.647A>G	c.A647G	Y216C
c.655A>C	c.A655C	I219L
c.656T>A	c.T656A	I219N
c.656T>C	c.T656C	I219T
c.659G>A	c.G659A	R220Q
c.659G>C	c.G659C	R220P
c.662A>C	c.A662C	Q221P
c.671A>C	c.A671C	N224T
c.671A>G	c.A671G	N224S
c.673C>G	c.C673G	H225D
c.682A>G	c.A682G	N228D
c.683A>G	c.A683G	N228S
c.687T>A или c.687T>G	c.T687A или c.T687G	F229L
c.695T>C	c.T695C	I232T
c.712A>G	c.A712G	S238G
c.713G>A	c.G713A	S238N
c.716T>C	c.T716C	I239T
c.717A>G	c.A717G	I239M
c.720G>C или c.720G>T	c.G720C или c.G720T	K240N
c.724A>G	c.A724G	I242V
c.724A>T	c.A724T	I242F
c.725T>A	c.T725A	I242N
c.725T>C	c.T725C	I242T
c.728T>G	c.T728G	L243W

**Таблица 1**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в последовательности и белка</b>
с.729G>C или с.729G>T	с.G729C или с.G729T	L243F
с.730G>A	с.G730A	D244N
с.730G>C	с.G730C	D244H
с.733T>G	с.T733G	W245G
с.740C>G	с.C740G	S247C
с.747C>G или с.747C>A	с.C747G или с.C747A	N249K
с.748C>A	с.C748A	Q250K
с.749A>C	с.A749C	Q250P
с.749A>G	с.A749G	Q250R
с.750G>C	с.G750C	Q250H
с.758T>C	с.T758C	I253T
с.758T>G	с.T758G	I253S
с.760-762delGTT	с.760_762delGTT	p.V254del
с.769G>C	с.G769C	A257P
с.770C>T	с.C770T	A257V
с.770C>G	с.C770G	A257G
с.772G>C или с.772G>A	с.G772C или с.G772A	G258R
с.773G>T	с.G773T	G258V
с.776C>A	с.C776A	P259Q
с.776C>G	с.C776G	P259R
с.776C>T	с.C776T	P259L
с.779G>A	с.G779A	G260E
с.779G>C	с.G779C	G260A
с.781G>A	с.G781A	G261S
с.781G>C	с.G781C	G261R
с.781G>T	с.G781T	G261C

**Таблица 1**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в последовательности и белка</b>
c.788A>G	c.A788G	N263S
c.790G>T	c.G790T	D264Y
c.794C>T	c.C794T	P265L
c.800T>C	c.T800C	M267T
c.805G>A	c.G805A	V269M
c.806T>C	c.T806C	V269A
c.809T>C	c.T809C	I270T
c.810T>G	c.T810G	I270M
c.811G>A	c.G811A	G271S
c.[811G>A; 937G>T]	c.G811A/G937T	G271S/D313Y
c.812G>A	c.G812A	G271D
c.823C>G	c.C823G	L275V
c.827G>A	c.G827A	S276N
c.829T>G	c.T829G	W277G
c.831G>T или c.831G>C	c.G831T или c.G831C	W277C
c.832A>T	c.A832T	N278Y
c.835C>G	c.C835G	Q279E
c.838C>A	c.C838A	Q280K
c.840A>T или c.840A>C	c.A840T или c.A840C	Q280H
c.844A>G	c.A844G	T282A
c.845C>T	c.C845T	T282I
c.850A>G	c.A850G	M284V
c.851T>C	c.T851C	M284T
c.860G>T	c.G860T	W287L
c.862G>C	c.G862C	A288P
c.866T>G	c.T866G	I289S

**Таблица 1**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в последовательности и белка</b>
с.868А>С или с.868А>Т	с.А868С или с.А868Т	М290L
с.869Т>С	с.Т869С	М290Т
с.870G>А, или с.870G>С, или с.870G>Т	с.С870А, или с.С870С, или с.С870Т	М290I
с.871G>А	с.С871А	А291Т
с.877С>А	с.С877А	Р293Т
с.881Т>С	с.Т881С	L294S
с.884Т>G	с.Т884G	F295C
с.886А>G	с.А886G	М296V
с.886А>Т или с.886А>С	с.А886Т или с.А886С	М296L
с.887Т>С	с.Т887С	М296Т
с.888G>А, или с.888G>Т, или с.888G>С	с.С888А, или с.С888Т, или с.С888С	М296I
с.893А>G	с.А893G	N298S
с.897С>G или с.897С>А	с.С897G или с.С897А	D299E
с.898С>Т	с.С898Т	L300F
с.899Т>С	с.Т899С	L300P
с.901С>G	с.С901G	R301G
с.902G>С	с.С902С	R301P
с.902G>А	с.С902А	R301Q
с.902G>Т	с.С902Т	R301L
с.907А>Т	с.А907Т	I303F
с.908Т>А	с.Т908А	I303N
с.911G>А	с.С911А	S304N
с.911G>С	с.С911С	S304Т
с.919G>А	с.С919А	A307Т

**Таблица 1**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в последовательности и белка</b>
c.922A>G	c.A922G	K308E
c.924A>T или c.924A>C	c.A924T или c.A924C	K308N
c.925G>C	c.G925C	A309P
c.926C>T	c.C926T	A309V
c.928C>T	c.C928T	L310F
c.931C>G	c.C931G	L311V
c.935A>G	c.A935G	Q312R
c.936G>T или c.936G>C	c.G936T или c.G936C	Q312H
c.937G>T	c.G937T	D313Y
c.[937G>T; 1232G>A]	c.G937T/G1232A	D313Y/G411D
c.938A>G	c.A938G	D313G
c.946G>A	c.G946A	V316I
c.947T>G	c.T947G	V316G
c.950T>C	c.T950C	I317T
c.955A>T	c.A955T	I319F
c.956T>C	c.T956C	I319T
c.958A>C	c.A958C	N320H
c.959A>T	c.A959T	N320I
c.962A>G	c.A962G	Q321R
c.962A>T	c.A962T	Q321L
c.963G>C или c.963G>T	c.G963C или c.G963T	Q321H
c.964G>A	c.G964A	D322N
c.964G>C	c.G964C	D322H
c.966C>A или c.966C>G	c.C966A или c.C966G	D322E
c.967C>A	c.C967A	P323T
c.968C>G	c.C968G	P323R

**Таблица 1**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в последовательности и белка</b>
c.973G>A	c.G973A	G325S
c.973G>C	c.G973C	G325R
c.978G>C или c.978G>T	c.G978C или c.G978T	K326N
c.979C>G	c.C979G	Q327E
c.980A>T	c.A980T	Q327L
c.983G>C	c.G983C	G328A
c.989A>C	c.A989C	Q330P
c.989A>G	c.A989G	Q330R
c.1001G>A	c.G1001A	G334E
c.1010T>C	c.T1010C	F337S
c.1012G>A	c.G1012A	E338K
c.1013A>T	c.A1013T	E338V
c.1016T>C	c.T1016C	V339A
c.1016T>A	c.T1016A	V339E
c.1027C>A	c.C1027A	P343T
c.1028C>T	c.C1028T	P343L
c.1033T>C	c.T1033C	S345P
c.1046G>C	c.G1046C	W349S
c.1055C>G	c.C1055G	A352G
c.1055C>T	c.C1055T	A352V
c.1061T>A	c.T1061A	I354K
c.1066C>G	c.C1066G	R356G
c.1066C>T	c.C1066T	R356W
c.1067G>A	c.G1067A	R356Q
c.1067G>C	c.G1067C	R356P
c.1072G>C	c.G1072C	E358Q

**Таблица 1**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в последовательности и белка</b>
c.1073A>C	c.A1073C	E358A
c.1073A>G	c.A1073G	E358G
c.1074G>T или c.1074G>C	c.G1074T или c.G1074C	E358D
c.1076T>C	c.T1076C	I359T
c.1078G>A	c.G1078A	G360S
c.1078G>T	c.G1078T	G360C
c.1079G>A	c.G1079A	G360D
c.1082G>A	c.G1082A	G361E
c.1082G>C	c.G1082C	G361A
c.1084C>A	c.C1084A	P362T
c.1085C>T	c.C1085T	P362L
c.1087C>T	c.C1087T	R363C
c.1088G>A	c.G1088A	R363H
c.1102G>A	c.G1102A	A368T
c.1117G>A	c.G1117A	G373S
c.1124G>A	c.G1124A	G375E
c.1139C>T	c.C1139T	P380L
c.1153A>G	c.A1153G	T385A
c.1168G>A	c.G1168A	V390M
c.1171A>G	c.A1171G	K391E
c.1172A>C	c.A1172C	K391T
c.1175G>C	c.G1175C	R392T
c.1184G>A	c.G1184A	G395E
c.1184G>C	c.G1184C	G395A
c.1192G>A	c.G1192A	E398K
c.1202_1203insGACTTC	c.1202_1203insGACTTC	p.T400_S401dup

**Таблица 1**

Замена нуклеотида	Замена нуклеотида	Изменение в последовательности и белка
c.1208T>C	c.T1208C	L403S
c.1222A>T	c.A1222T	N408Y
c.1225C>G	c.C1225G	P409A
c.1225C>T	c.C1225T	P409S
c.1225C>A	c.C1225A	P409T
c.1228A>G	c.A1228G	T410A
c.1229C>T	c.C1229T	T410I
c.1232G>A	c.G1232A	G411D
c.1234A>C	c.A1234C	T412P
c.1235C>A	c.C1235A	T412N
c.1253A>G	c.A1253G	E418G
c.1261A>G	c.A1261G	M421V

[0090] Однако поскольку только определенные мутации поддаются лечению с помощью мигаластата, существует необходимость идентификации новых мутаций и определения того, поддаются ли такие мутации лечению посредством терапии с помощью мигаластата. Как описано в приведенных ниже примерах, некоторые новые мутации были идентифицированы и определены как мутации, которые поддаются лечению посредством терапии с помощью мигаластата.

[0091] Как описано выше,  $\alpha$ -Gal A относится к ферменту, кодируемому геном GLA человека. Кодирующая последовательность гена GLA состоит из 1287 нуклеотидов. Фермент  $\alpha$ -Gal A человека состоит из 429 аминокислотных остатков. Чтобы создать список всех возможных несинонимичных миссенс-мутаций для GLA, каждый нуклеотид в кодирующей последовательности был

отдельно заменен в кодирующей последовательности другими 3 нуклеотидами, и был исследован эффект каждого замещения в отношении белковой последовательности.

**[0092]** Если замена кодона приводила к изменению в последовательности белка за счет замещения одного аминокислотного остатка, и такое замещение аминокислоты не была идентифицировано ранее, то мутацию регистрировали и тестировали с помощью анализа с использованием клеток НЕК. Те мутации, которые, как было обнаружено, поддаются анализу с использованием клеток НЕК, помечали как предсказуемые мутации, поддающиеся лечению. В случае если несколько различных замен нуклеотидов в одном кодоне приводят к одному и тому же замещению аминокислотного остатка в этом положении, то замена в последовательности белка указывалась как одна запись с альтернативными заменами нуклеотидов.

**[0093]** Предсказуемые идентифицированные мутации, поддающиеся лечению, включают N5D, N5K, P6L, P6Q, P6R, P6S, P6T, E7D, E7K, E7V, L8I, L8P, L8Q, H9L, H9Q, H9R, H9Y, L10M, L10P, L10Q, L10R, L10V, G11C, G11D, G11R, G11S, G11V, C12G, C12R, C12S, C12Y, A13E, A13G, L14F, L14H, L14V, R17C, R17G, R17H, R17P, R17S, F18I, F18L, A20G, L21H, V22A, V22F, V22I, V22L, S23P, S23T, W24S, D25H, I26N, P27A, P27L, P27S, P27T, G28E, G28R, G28W, A29G, A29P, A29V, R30G, L32M, L32Q, L32R, L32V, D33A, D33E, D33V, L36M, L36V, A37E, A37G, A37S, R38G, R38M, R38W, T39A, T39K, T39M, T39R, T39S, T41A, T41N, T41S, G43A, L45M, L45V, H46D, H46N, H46Q, E48A, F50Y, M51R, M51T, M51V, N53H, N53I, N53S, N53T, L54H, L54R, L54V, D55A, D55E, D55H, D55Y, C56W, E58K, E59A, E59D, E59G, E59Q, E59V, P60A, P60Q, P60R, D61E, D61V, S62A, S62C, S62F, S62P, S62Y, I64L, I64V, S65C, S65G, S65R, E66D, E66V, K67E, K67M, K67N, K67Q, K67T, L68I, F69I, F69Y, M70I, M70K, M70L, M70R, E71A, E71D, E71G, E71Q, E71V, M72L, M72T, A73S, A73T, E74D, E74G, E74K, E74V, L75F, L75P, M76V, V77I, V77L, S78L, S78P, E79A, E79D, E79G, E79K, E79Q, E79V, G80A, G80C, G80S, W81L, K82E, K82M, K82N, K82R, K82T, D83A, D83E, D83G, D83V, A84E, A84G, A84P, A84S, A84T, A84V, G85A,

G85C, G85R, Y86F, E87G, Y88H, Y88N, L89V, I91F, I91L, I91M, I91S, M96L, M96T, A97D, A97S, A97T, P98H, P98L, P98R, Q99E, Q99L, Q99P, Q99R, D101A, D101E, D101G, D101H, D101V, S102A, S102P, S102T, G104A, G104D, G104S, R105G, R105I, R105K, R105T, L106H, L106I, L106P, L106V, Q107E, Q107H, Q107K, A108E, A108V, D109A, D109E, D109H, D109N, D109Y, P110T, F113V, F113Y, P114L, H115D, H115N, G116R, I117M, I117T, A121V, Y123D, Y123F, Y123N, Y123S, V124I, H125D, H125N, H125R, S126C, S126I, K127E, G128A, L129V, K130M, K130N, K130Q, L131V, I133L, I133T, I133V, A135E, A135G, A135S, A135T, D136A, D136N, D136V, V137A, V137D, V137G, V137I, V137L, G138A, N139H, N139I, N139K, N139Y, K140E, K140I, K140N, K140Q, K140R, T141S, A143E, A143G, G144A, G144C, G144R, G144S, F145C, F145L, F145V, F145Y, P146A, P146H, P146L, P146T, G147A, S148C, S148G, S148T, F149C, G150E, G150V, Y151C, Y151D, Y151S, Y152F, Y152S, D153A, D153H, D153N, D153V, D153Y, A156G, Q157E, Q157K, Q157L, Q157P, T158A, T158I, T158N, T158S, F159I, F159L, F159V, F159Y, A160G, A160S, A160T, A160V, D161H, D161N, D161V, D161Y, W162S, V164A, V164I, V164L, D165A, D165E, L166M, L166Q, L167I, F169C, F169L, F169V, F169Y, G171A, G171V, Y173C, Y173F, Y173H, Y173S, D175G, D175H, D175V, D175Y, S176C, S176R, L177F, L177M, L177S, L177V, L177W, E178A, E178G, E178K, E178Q, L180M, L180S, A181P, A181T, A181V, D182A, D182E, D182V, D182Y, Y184F, Y184H, Y184S, K185M, K185N, K185Q, K185T, H186D, H186L, H186N, H186Q, H186Y, M187L, S188A, S188C, S188F, S188P, S188T, S188Y, L189S, L189V, A190D, A190G, A190S, A190T, A190V, L191M, L191V, N192D, N192H, N192K, N192S, N192T, R193G, R193M, R193T, R193W, T194N, T194P, T194S, G195C, G195R, G195S, R196I, R196K, S197C, S197G, S197I, S197N, S197T, I198M, I198S, V199E, V199L, Y200N, Y200S, S201A, S201C, S201T, E203A, E203G, E203Q, W204S, L206F, L206H, L206I, L206R, L206V, Y207F, M208K, W209C, W209G, P210H, P210T, F211C, F211L, F211S, F211V, F211Y, Q212H, Q212P, K213E, K213Q, P214A, P214H, P214R, P214T, N215H, N215K, N215T, N215Y, Y216F, Y216H, Y216N, T217A, T217I, T217K, T217P, T217R, T217S, E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q, E218V, I219F, I219M, I219S, R220L, Q221E, Q221H, Q221K, Q221L,

Q221R, Y222C, Y222D, Y222H, Y222N, Y222S, N224H, R227G, N228H, N228I, N228T, F229I, F229S, F229Y, A230D, A230G, A230P, A230V, I232L, I232M, I232V, D233A, D233E, D233G, D233V, S235A, S235T, K237I, S238C, S238I, S238T, I239L, K240E, K240M, K240R, S241C, S241I, S241T, I242L, I242M, I242S, L243M, L243S, L243V, D244A, D244E, D244G, D244V, D244Y, W245C, T246A, T246I, T246K, T246R, S247A, S247F, S247T, S247Y, F248C, F248L, F248V, F248Y, N249D, N249H, N249I, N249S, N249T, N249Y, Q250E, Q250L, E251G, E251K, E251Q, E251V, R252G, I253F, I253N, I253V, V254A, V254D, V254F, V254G, D255A, D255E, D255H, D255N, D255V, D255Y, V256D, V256G, V256L, A257S, G258E, P259A, P259T, G260W, G261A, N263H, N263T, D264H, D264N, P265A, P265Q, M267L, M267V, L268F, L268I, V269L, I270L, I270S, I270V, N272D, F273Y, L275I, W277L, N278I, Q280L, Q280R, V281A, V281E, V281G, V281L, T282S, Q283E, Q283H, Q283L, M284I, M284L, A285G, A285T, A285V, L286F, L286H, L286V, A288G, A288S, A288V, I289L, I289T, I289V, A291G, A292G, A292S, L294F, L294I, L294V, F295I, F295S, F295V, F295Y, S297T, N298D, N298I, N298T, D299H, D299N, L300I, L300V, H302D, H302L, H302N, H302Y, I303S, S304I, Q306E, Q306L, Q306P, A307D, A307G, A307P, A307S, A307V, K308I, K308Q, K308R, A309D, A309T, L310I, L311I, Q312E, Q312K, Q312L, D313E, D313V, K314E, K314M, K314N, K314T, D315A, D315G, D315H, D315N, D315V, D315Y, V316A, V316L, I317L, I317M, I317V, A318D, A318P, A318T, A318V, I319M, N320S, N320T, Q321K, D322A, D322V, L324V, L324W, G325A, G325C, G325V, K326E, K326M, K326Q, K326R, K326T, Q327H, Q327P, Y329C, Y329D, Y329F, Y329H, Y329N, Q330E, Q330H, Q330K, L331H, L331P, L331R, L331V, R332G, R332I, R332S, R332T, Q333E, Q333L, Q333P, G334R, G334V, D335A, D335E, D335G, D335V, D335Y, N336D, N336I, N336S, N336T, N336Y, F337C, F337L, F337V, F337Y, E338A, E338D, E338G, V339M, E341A, E341Q, P343A, P343S, L344F, L344R, L344V, G346A, G346C, G346D, G346V, L347I, A348D, W349C, W349L, A350G, A350S, A350T, A350V, V351A, V351E, A352S, A352T, M353K, M353L, M353T, I354R, N355D, N355H, N355S, N355Y, R356L, Q357E, I359F, I359L, I359N, I359S, I359V, P362A, P362H, P362R, P362S, R363G, R363L, R363S, S364C, S364P, Y365D, Y365F, Y365N, Y365S, T366I,

T366N, T366P, T366S, I367F, I367L, I367M, A368G, A368P, V369A, V369F, V369G, V369I, V369L, A370D, A370G, A370P, A370T, A370V, S371C, S371T, G373A, G373C, K374E, K374I, K374R, K374T, G375R, V376E, V376G, V376L, V376M, A377G, A377P, A377S, A377T, N379D, N379I, N379K, N379T, P380A, P380H, P380R, P380T, A381D, F383C, F383I, F383Y, I384F, I384M, I384T, T385I, Q386H, Q386K, Q386L, L387F, L387H, L387I, L387R, L388F, L388H, L388I, L388R, L388V, K391I, K391N, K391Q, K391R, R392G, R392K, R392M, R392W, K393E, K393N, K393Q, K393T, L394I, L394Q, L394R, G395R, F396C, F396I, F396L, F396V, Y397C, Y397F, Y397H, Y397N, Y397S, E398G, E398Q, W399G, W399R, T400A, T400I, T400N, T400P, T400S, S401A, S401L, S401T, R402G, R402M, R402S, R402T, R402W, L403F, L403V, R404G, R404I, R404K, R404S, R404T, S405G, H406D, H406L, H406Q, I407L, I407M, I407T, N408D, N408H, N408T, P409L, T410S, G411A, G411C, G411V, T412A, T412I, T412S, V413F, V413G, V413I, L414F, L414V, L415H, L415I, Q416E, Q416H, Q416L, L417I, E418A, E418D, E418K, E418Q, N419I, N419S, N419T, N419Y, T420K, T420P, T420R, T420S, M421I, M421K, M421L, M421R, M421T, Q422P, M423I, M423K, M423L, M423T, S424L, L425F, D427N и L429R. Эти мутации также представлены в таблице 2 с соответствующими заменами нуклеотидов.

**[0094]** Соответственно, в одном или нескольких вариантах осуществления мигаластат применяют для лечения болезни Фабри и/или усиления активности  $\alpha$ -Gal A у пациента, у которого имеется мутация  $\alpha$ -Gal A, выбранная из группы, состоящей из мутаций, представленных в таблице 2. В различных вариантах осуществления такие мутации  $\alpha$ -Gal A указаны относительно аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 2.

**[0095]** Иллюстративные замены нуклеотидов в соответствии с такими новыми мутациями показаны в приведенной ниже таблице 2.

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.13A>G	c.A13G	N5D	p.(Asn5Asp)
c.15C>G	c.C15G	N5K	p.(Asn5Lys)
c.17C>T	c.C17T	P6L	p.(Pro6Leu)
c.17C>A	c.C17A	P6Q	p.(Pro6Gln)
c.17C>G	c.C17G	P6R	p.(Pro6Arg)
c.16C>T	c.C16T	P6S	p.(Pro6Ser)
c.16C>A	c.C16A	P6T	p.(Pro6Thr)
c.21A>T	c.A21T	E7D	p.(Glu7Asp)
c.19G>A	c.G19A	E7K	p.(Glu7Lys)
c.20A>T	c.A20T	E7V	p.(Glu7Val)
c.22C>A	c.C22A	L8I	p.(Leu8Ile)
c.23T>C	c.T23C	L8P	p.(Leu8Pro)
c.23T>A	c.T23A	L8Q	p.(Leu8Gln)
c.26A>T	c.A26T	H9L	p.(His9Leu)
c.27T>A	c.T27A	H9Q	p.(His9Gln)
c.26A>G	c.A26G	H9R	p.(His9Arg)
c.25C>T	c.C25T	H9Y	p.(His9Tyr)
c.28C>A	c.C28A	L10M	p.(Leu10Met)
c.29T>C	c.T29C	L10P	p.(Leu10Pro)
c.29T>A	c.T29A	L10Q	p.(Leu10Gln)
c.29T>G	c.T29G	L10R	p.(Leu10Arg)
c.28C>G	c.C28G	L10V	p.(Leu10Val)
c.31G>T	c.G31T	G11C	p.(Gly11Cys)
c.32G>A	c.G32A	G11D	p.(Gly11Asp)
c.31G>C	c.G31C	G11R	p.(Gly11Arg)
c.31G>A	c.G31A	G11S	p.(Gly11Ser)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.32G>T	c.G32T	G11V	p.(Gly11Val)
c.34T>G	c.T34G	C12G	p.(Cys12Gly)
c.34T>C	c.T34C	C12R	p.(Cys12Arg)
c.34T>A	c.T34A	C12S	p.(Cys12Ser)
c.35G>A	c.G35A	C12Y	p.(Cys12Tyr)
c.38C>A	c.C38A	A13E	p.(Ala13Glu)
c.38C>G	c.C38G	A13G	p.(Ala13Gly)
c.40C>T	c.C40T	L14F	p.(Leu14Phe)
c.41T>A	c.T41A	L14H	p.(Leu14His)
c.40C>G	c.C40G	L14V	p.(Leu14Val)
c.49C>T	c.C49T	R17C	p.(Arg17Cys)
c.49C>G	c.C49G	R17G	p.(Arg17Gly)
c.50G>A	c.G50A	R17H	p.(Arg17His)
c.50G>C	c.G50C	R17P	p.(Arg17Pro)
c.49C>A	c.C49A	R17S	p.(Arg17Ser)
c.52T>A	c.T52A	F18I	p.(Phe18Ile)
c.54C>G	c.C54G	F18L	p.(Phe18Leu)
c.59C>G	c.C59G	A20G	p.(Ala20Gly)
c.62T>A	c.T62A	L21H	p.(Leu21His)
c.65T>C	c.T65C	V22A	p.(Val22Ala)
c.64G>T	c.G64T	V22F	p.(Val22Phe)
c.64G>A	c.G64A	V22I	p.(Val22Ile)
c.64G>C	c.G64C	V22L	p.(Val22Leu)
c.67T>C	c.T67C	S23P	p.(Ser23Pro)
c.67T>A	c.T67A	S23T	p.(Ser23Thr)
c.71G>C	c.G71C	W24S	p.(Trp24Ser)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.73G>C	c.G73C	D25H	p.(Asp25His)
c.77T>A	c.T77A	I26N	p.(Ile26Asn)
c.79C>G	c.C79G	P27A	p.(Pro27Ala)
c.80C>T	c.C80T	P27L	p.(Pro27Leu)
c.79C>T	c.C79T	P27S	p.(Pro27Ser)
c.79C>A	c.C79A	P27T	p.(Pro27Thr)
c.83G>A	c.G83A	G28E	p.(Gly28Glu)
c.82G>C	c.G82C	G28R	p.(Gly28Arg)
c.82G>T	c.G82T	G28W	p.(Gly28Trp)
c.86C>G	c.C86G	A29G	p.(Ala29Gly)
c.85G>C	c.G85C	A29P	p.(Ala29Pro)
c.86C>T	c.C86T	A29V	p.(Ala29Val)
c.88A>G	c.A88G	R30G	p.(Arg30Gly)
c.94C>A	c.C94A	L32M	p.(Leu32Met)
c.95T>A	c.T95A	L32Q	p.(Leu32Gln)
c.95T>G	c.T95G	L32R	p.(Leu32Arg)
c.94C>G	c.C94G	L32V	p.(Leu32Val)
c.98A>C	c.A98C	D33A	p.(Asp33Ala)
c.99C>G	c.C99G	D33E	p.(Asp33Glu)
c.98A>T	c.A98T	D33V	p.(Asp33Val)
c.106T>A	c.T106A	L36M	p.(Leu36Met)
c.106T>G	c.T106G	L36V	p.(Leu36Val)
c.110C>A	c.C110A	A37E	p.(Ala37Glu)
c.110C>G	c.C110G	A37G	p.(Ala37Gly)
c.109G>T	c.G109T	A37S	p.(Ala37Ser)
c.112A>G	c.A112G	R38G	p.(Arg38Gly)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.113G>T	c.G113T	R38M	p.(Arg38Met)
c.112A>T	c.A112T	R38W	p.(Arg38Trp)
c.115A>G	c.A115G	T39A	p.(Thr39Ala)
c.116C>A	c.C116A	T39K	p.(Thr39Lys)
c.116C>T	c.C116T	T39M	p.(Thr39Met)
c.116C>G	c.C116G	T39R	p.(Thr39Arg)
c.115A>T	c.A115T	T39S	p.(Thr39Ser)
c.121A>G	c.A121G	T41A	p.(Thr41Ala)
c.122C>A	c.C122A	T41N	p.(Thr41Asn)
c.121A>T	c.A121T	T41S	p.(Thr41Ser)
c.128G>C	c.G128C	G43A	p.(Gly43Ala)
c.133C>A	c.C133A	L45M	p.(Leu45Met)
c.133C>G	c.C133G	L45V	p.(Leu45Val)
c.136C>G	c.C136G	H46D	p.(His46Asp)
c.136C>A	c.C136A	H46N	p.(His46Asn)
c.138C>G	c.C138G	H46Q	p.(His46Gln)
c.143A>C	c.A143C	E48A	p.(Glu48Ala)
c.149T>A	c.T149A	F50Y	p.(Phe50Tyr)
c.152T>G	c.T152G	M51R	p.(Met51Arg)
c.152T>C	c.T152C	M51T	p.(Met51Thr)
c.151A>G	c.A151G	M51V	p.(Met51Val)
c.157A>C	c.A157C	N53H	p.(Asn53His)
c.158A>T	c.A158T	N53I	p.(Asn53Ile)
c.158A>G	c.A158G	N53S	p.(Asn53Ser)
c.158A>C	c.A158C	N53T	p.(Asn53Thr)
c.161T>A	c.T161A	L54H	p.(Leu54His)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.161T>G	c.T161G	L54R	p.(Leu54Arg)
c.160C>G	c.C160G	L54V	p.(Leu54Val)
c.164A>C	c.A164C	D55A	p.(Asp55Ala)
c.165C>G	c.C165G	D55E	p.(Asp55Glu)
c.163G>C	c.G163C	D55H	p.(Asp55His)
c.163G>T	c.G163T	D55Y	p.(Asp55Tyr)
c.168C>G	c.C168G	C56W	p.(Cys56Trp)
c.172G>A	c.G172A	E58K	p.(Glu58Lys)
c.176A>C	c.A176C	E59A	p.(Glu59Ala)
c.177G>C	c.G177C	E59D	p.(Glu59Asp)
c.176A>G	c.A176G	E59G	p.(Glu59Gly)
c.175G>C	c.G175C	E59Q	p.(Glu59Gln)
c.176A>T	c.A176T	E59V	p.(Glu59Val)
c.178C>G	c.C178G	P60A	p.(Pro60Ala)
c.179C>A	c.C179A	P60Q	p.(Pro60Gln)
c.179C>G	c.C179G	P60R	p.(Pro60Arg)
c.183T>A	c.T183A	D61E	p.(Asp61Glu)
c.182A>T	c.A182T	D61V	p.(Asp61Val)
c.184T>G	c.T184G	S62A	p.(Ser62Ala)
c.185C>G	c.C185G	S62C	p.(Ser62Cys)
c.185C>T	c.C185T	S62F	p.(Ser62Phe)
c.184T>C	c.T184C	S62P	p.(Ser62Pro)
c.185C>A	c.C185A	S62Y	p.(Ser62Tyr)
c.190A>C	c.A190C	I64L	p.(Ile64Leu)
c.190A>G	c.A190G	I64V	p.(Ile64Val)
c.193A>T	c.A193T	S65C	p.(Ser65Cys)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.193A>G	c.A193G	S65G	p.(Ser65Gly)
c.195T>A	c.T195A	S65R	p.(Ser65Arg)
c.198G>C	c.G198C	E66D	p.(Glu66Asp)
c.197A>T	c.A197T	E66V	p.(Glu66Val)
c.199A>G	c.A199G	K67E	p.(Lys67Glu)
c.200A>T	c.A200T	K67M	p.(Lys67Met)
c.201G>C	c.G201C	K67N	p.(Lys67Asn)
c.199A>C	c.A199C	K67Q	p.(Lys67Gln)
c.200A>C	c.A200C	K67T	p.(Lys67Thr)
c.202C>A	c.C202A	L68I	p.(Leu68Ile)
c.205T>A	c.T205A	F69I	p.(Phe69Ile)
c.206T>A	c.T206A	F69Y	p.(Phe69Tyr)
c.210G>C	c.G210C	M70I	p.(Met70Ile)
c.209T>A	c.T209A	M70K	p.(Met70Lys)
c.208A>T	c.A208T	M70L	p.(Met70Leu)
c.209T>G	c.T209G	M70R	p.(Met70Arg)
c.212A>C	c.A212C	E71A	p.(Glu71Ala)
c.213G>C	c.G213C	E71D	p.(Glu71Asp)
c.212A>G	c.A212G	E71G	p.(Glu71Gly)
c.211G>C	c.G211C	E71Q	p.(Glu71Gln)
c.212A>T	c.A212T	E71V	p.(Glu71Val)
c.214A>T	c.A214T	M72L	p.(Met72Leu)
c.215T>C	c.T215C	M72T	p.(Met72Thr)
c.217G>T	c.G217T	A73S	p.(Ala73Ser)
c.217G>A	c.G217A	A73T	p.(Ala73Thr)
c.222G>C	c.G222C	E74D	p.(Glu74Asp)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.221A>G	c.A221G	E74G	p.(Glu74Gly)
c.220G>A	c.G220A	E74K	p.(Glu74Lys)
c.221A>T	c.A221T	E74V	p.(Glu74Val)
c.223C>T	c.C223T	L75F	p.(Leu75Phe)
c.224T>C	c.T224C	L75P	p.(Leu75Pro)
c.226A>G	c.A226G	M76V	p.(Met76Val)
c.229G>A	c.G229A	V77I	p.(Val77Ile)
c.229G>C	c.G229C	V77L	p.(Val77Leu)
c.233C>T	c.C233T	S78L	p.(Ser78Leu)
c.232T>C	c.T232C	S78P	p.(Ser78Pro)
c.236A>C	c.A236C	E79A	p.(Glu79Ala)
c.237A>T	c.A237T	E79D	p.(Glu79Asp)
c.236A>G	c.A236G	E79G	p.(Glu79Gly)
c.235G>A	c.G235A	E79K	p.(Glu79Lys)
c.235G>C	c.G235C	E79Q	p.(Glu79Gln)
c.236A>T	c.A236T	E79V	p.(Glu79Val)
c.239G>C	c.G239C	G80A	p.(Gly80Ala)
c.238G>T	c.G238T	G80C	p.(Gly80Cys)
c.238G>A	c.G238A	G80S	p.(Gly80Ser)
c.242G>T	c.G242T	W81L	p.(Trp81Leu)
c.244A>G	c.A244G	K82E	p.(Lys82Glu)
c.245A>T	c.A245T	K82M	p.(Lys82Met)
c.246G>C	c.G246C	K82N	p.(Lys82Asn)
c.245A>G	c.A245G	K82R	p.(Lys82Arg)
c.245A>C	c.A245C	K82T	p.(Lys82Thr)
c.248A>C	c.A248C	D83A	p.(Asp83Ala)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.249T>A	c.T249A	D83E	p.(Asp83Glu)
c.248A>G	c.A248G	D83G	p.(Asp83Gly)
c.248A>T	c.A248T	D83V	p.(Asp83Val)
c.251C>A	c.C251A	A84E	p.(Ala84Glu)
c.251C>G	c.C251G	A84G	p.(Ala84Gly)
c.250G>C	c.G250C	A84P	p.(Ala84Pro)
c.250G>T	c.G250T	A84S	p.(Ala84Ser)
c.250G>A	c.G250A	A84T	p.(Ala84Thr)
c.251C>T	c.C251T	A84V	p.(Ala84Val)
c.254G>C	c.G254C	G85A	p.(Gly85Ala)
c.253G>T	c.G253T	G85C	p.(Gly85Cys)
c.253G>C	c.G253C	G85R	p.(Gly85Arg)
c.257A>T	c.A257T	Y86F	p.(Tyr86Phe)
c.260A>G	c.A260G	E87G	p.(Glu87Gly)
c.262T>C	c.T262C	Y88H	p.(Tyr88His)
c.262T>A	c.T262A	Y88N	p.(Tyr88Asn)
c.265C>G	c.C265G	L89V	p.(Leu89Val)
c.271A>T	c.A271T	I91F	p.(Ile91Phe)
c.271A>C	c.A271C	I91L	p.(Ile91Leu)
c.273T>G	c.T273G	I91M	p.(Ile91Met)
c.272T>G	c.T272G	I91S	p.(Ile91Ser)
c.286A>T	c.A286T	M96L	p.(Met96Leu)
c.287T>C	c.T287C	M96T	p.(Met96Thr)
c.290C>A	c.C290A	A97D	p.(Ala97Asp)
c.289G>T	c.G289T	A97S	p.(Ala97Ser)
c.289G>A	c.G289A	A97T	p.(Ala97Thr)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.293C>A	c.C293A	P98H	p.(Pro98His)
c.293C>T	c.C293T	P98L	p.(Pro98Leu)
c.293C>G	c.C293G	P98R	p.(Pro98Arg)
c.295C>G	c.C295G	Q99E	p.(Gln99Glu)
c.296A>T	c.A296T	Q99L	p.(Gln99Leu)
c.296A>C	c.A296C	Q99P	p.(Gln99Pro)
c.296A>G	c.A296G	Q99R	p.(Gln99Arg)
c.302A>C	c.A302C	D101A	p.(Asp101Ala)
c.303T>A	c.T303A	D101E	p.(Asp101Glu)
c.302A>G	c.A302G	D101G	p.(Asp101Gly)
c.301G>C	c.G301C	D101H	p.(Asp101His)
c.302A>T	c.A302T	D101V	p.(Asp101Val)
c.304T>G	c.T304G	S102A	p.(Ser102Ala)
c.304T>C	c.T304C	S102P	p.(Ser102Pro)
c.304T>A	c.T304A	S102T	p.(Ser102Thr)
c.311G>C	c.G311C	G104A	p.(Gly104Ala)
c.311G>A	c.G311A	G104D	p.(Gly104Asp)
c.310G>A	c.G310A	G104S	p.(Gly104Ser)
c.313A>G	c.A313G	R105G	p.(Arg105Gly)
c.314G>T	c.G314T	R105I	p.(Arg105Ile)
c.314G>A	c.G314A	R105K	p.(Arg105Lys)
c.314G>C	c.G314C	R105T	p.(Arg105Thr)
c.317T>A	c.T317A	L106H	p.(Leu106His)
c.316C>A	c.C316A	L106I	p.(Leu106Ile)
c.317T>C	c.T317C	L106P	p.(Leu106Pro)
c.316C>G	c.C316G	L106V	p.(Leu106Val)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.319C>G	c.C319G	Q107E	p.(Gln107Glu)
c.321G>C	c.G321C	Q107H	p.(Gln107His)
c.319C>A	c.C319A	Q107K	p.(Gln107Lys)
c.323C>A	c.C323A	A108E	p.(Ala108Glu)
c.323C>T	c.C323T	A108V	p.(Ala108Val)
c.326A>C	c.A326C	D109A	p.(Asp109Ala)
c.327C>G	c.C327G	D109E	p.(Asp109Glu)
c.325G>C	c.G325C	D109H	p.(Asp109His)
c.325G>A	c.G325A	D109N	p.(Asp109Asn)
c.325G>T	c.G325T	D109Y	p.(Asp109Tyr)
c.328C>A	c.C328A	P110T	p.(Pro110Thr)
c.337T>G	c.T337G	F113V	p.(Phe113Val)
c.338T>A	c.T338A	F113Y	p.(Phe113Tyr)
c.341C>T	c.C341T	P114L	p.(Pro114Leu)
c.343C>G	c.C343G	H115D	p.(His115Asp)
c.343C>A	c.C343A	H115N	p.(His115Asn)
c.346G>C	c.G346C	G116R	p.(Gly116Arg)
c.351T>G	c.T351G	I117M	p.(Ile117Met)
c.350T>C	c.T350C	I117T	p.(Ile117Thr)
c.362C>T	c.C362T	A121V	p.(Ala121Val)
c.367T>G	c.T367G	Y123D	p.(Tyr123Asp)
c.368A>T	c.A368T	Y123F	p.(Tyr123Phe)
c.367T>A	c.T367A	Y123N	p.(Tyr123Asn)
c.368A>C	c.A368C	Y123S	p.(Tyr123Ser)
c.370G>A	c.G370A	V124I	p.(Val124Ile)
c.373C>G	c.C373G	H125D	p.(His125Asp)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.373C>A	c.C373A	H125N	p.(His125Asn)
c.374A>G	c.A374G	H125R	p.(His125Arg)
c.376A>T	c.A376T	S126C	p.(Ser126Cys)
c.377G>T	c.G377T	S126I	p.(Ser126Ile)
c.379A>G	c.A379G	K127E	p.(Lys127Glu)
c.383G>C	c.G383C	G128A	p.(Gly128Ala)
c.385C>G	c.C385G	L129V	p.(Leu129Val)
c.389A>T	c.A389T	K130M	p.(Lys130Met)
c.390G>C	c.G390C	K130N	p.(Lys130Asn)
c.388A>C	c.A388C	K130Q	p.(Lys130Gln)
c.391C>G	c.C391G	L131V	p.(Leu131Val)
c.397A>C	c.A397C	I133L	p.(Ile133Leu)
c.398T>C	c.T398C	I133T	p.(Ile133Thr)
c.397A>G	c.A397G	I133V	p.(Ile133Val)
c.404C>A	c.C404A	A135E	p.(Ala135Glu)
c.404C>G	c.C404G	A135G	p.(Ala135Gly)
c.403G>T	c.G403T	A135S	p.(Ala135Ser)
c.403G>A	c.G403A	A135T	p.(Ala135Thr)
c.407A>C	c.A407C	D136A	p.(Asp136Ala)
c.406G>A	c.G406A	D136N	p.(Asp136Asn)
c.407A>T	c.A407T	D136V	p.(Asp136Val)
c.410T>C	c.T410C	V137A	p.(Val137Ala)
c.410T>A	c.T410A	V137D	p.(Val137Asp)
c.410T>G	c.T410G	V137G	p.(Val137Gly)
c.409G>A	c.G409A	V137I	p.(Val137Ile)
c.409G>C	c.G409C	V137L	p.(Val137Leu)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.413G>C	c.G413C	G138A	p.(Gly138Ala)
c.415A>C	c.A415C	N139H	p.(Asn139His)
c.416A>T	c.A416T	N139I	p.(Asn139Ile)
c.417T>A	c.T417A	N139K	p.(Asn139Lys)
c.415A>T	c.A415T	N139Y	p.(Asn139Tyr)
c.418A>G	c.A418G	K140E	p.(Lys140Glu)
c.419A>T	c.A419T	K140I	p.(Lys140Ile)
c.420A>T	c.A420T	K140N	p.(Lys140Asn)
c.418A>C	c.A418C	K140Q	p.(Lys140Gln)
c.419A>G	c.A419G	K140R	p.(Lys140Arg)
c.421A>T	c.A421T	T141S	p.(Thr141Ser)
c.428C>A	c.C428A	A143E	p.(Ala143Glu)
c.428C>G	c.C428G	A143G	p.(Ala143Gly)
c.431G>C	c.G431C	G144A	p.(Gly144Ala)
c.430G>T	c.G430T	G144C	p.(Gly144Cys)
c.430G>C	c.G430C	G144R	p.(Gly144Arg)
c.430G>A	c.G430A	G144S	p.(Gly144Ser)
c.434T>G	c.T434G	F145C	p.(Phe145Cys)
c.435C>G	c.C435G	F145L	p.(Phe145Leu)
c.433T>G	c.T433G	F145V	p.(Phe145Val)
c.434T>A	c.T434A	F145Y	p.(Phe145Tyr)
c.436C>G	c.C436G	P146A	p.(Pro146Ala)
c.437C>A	c.C437A	P146H	p.(Pro146His)
c.437C>T	c.C437T	P146L	p.(Pro146Leu)
c.436C>A	c.C436A	P146T	p.(Pro146Thr)
c.440G>C	c.G440C	G147A	p.(Gly147Ala)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.442A>T	c.A442T	S148C	p.(Ser148Cys)
c.442A>G	c.A442G	S148G	p.(Ser148Gly)
c.443G>C	c.G443C	S148T	p.(Ser148Thr)
c.446T>G	c.T446G	F149C	p.(Phe149Cys)
c.449G>A	c.G449A	G150E	p.(Gly150Glu)
c.449G>T	c.G449T	G150V	p.(Gly150Val)
c.452A>G	c.A452G	Y151C	p.(Tyr151Cys)
c.451T>G	c.T451G	Y151D	p.(Tyr151Asp)
c.452A>C	c.A452C	Y151S	p.(Tyr151Ser)
c.455A>T	c.A455T	Y152F	p.(Tyr152Phe)
c.455A>C	c.A455C	Y152S	p.(Tyr152Ser)
c.458A>C	c.A458C	D153A	p.(Asp153Ala)
c.457G>C	c.G457C	D153H	p.(Asp153His)
c.457G>A	c.G457A	D153N	p.(Asp153Asn)
c.458A>T	c.A458T	D153V	p.(Asp153Val)
c.457G>T	c.G457T	D153Y	p.(Asp153Tyr)
c.467C>G	c.C467G	A156G	p.(Ala156Gly)
c.469C>G	c.C469G	Q157E	p.(Gln157Glu)
c.469C>A	c.C469A	Q157K	p.(Gln157Lys)
c.470A>T	c.A470T	Q157L	p.(Gln157Leu)
c.470A>C	c.A470C	Q157P	p.(Gln157Pro)
c.472A>G	c.A472G	T158A	p.(Thr158Ala)
c.473C>T	c.C473T	T158I	p.(Thr158Ile)
c.473C>A	c.C473A	T158N	p.(Thr158Asn)
c.472A>T	c.A472T	T158S	p.(Thr158Ser)
c.475T>A	c.T475A	F159I	p.(Phe159Ile)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.477T>A	c.T477A	F159L	p.(Phe159Leu)
c.475T>G	c.T475G	F159V	p.(Phe159Val)
c.476T>A	c.T476A	F159Y	p.(Phe159Tyr)
c.479C>G	c.C479G	A160G	p.(Ala160Gly)
c.478G>T	c.G478T	A160S	p.(Ala160Ser)
c.478G>A	c.G478A	A160T	p.(Ala160Thr)
c.479C>T	c.C479T	A160V	p.(Ala160Val)
c.481G>C	c.G481C	D161H	p.(Asp161His)
c.481G>A	c.G481A	D161N	p.(Asp161Asn)
c.482A>T	c.A482T	D161V	p.(Asp161Val)
c.481G>T	c.G481T	D161Y	p.(Asp161Tyr)
c.485G>C	c.G485C	W162S	p.(Trp162Ser)
c.491T>C	c.T491C	V164A	p.(Val164Ala)
c.490G>A	c.G490A	V164I	p.(Val164Ile)
c.490G>C	c.G490C	V164L	p.(Val164Leu)
c.494A>C	c.A494C	D165A	p.(Asp165Ala)
c.495T>A	c.T495A	D165E	p.(Asp165Glu)
c.496C>A	c.C496A	L166M	p.(Leu166Met)
c.497T>A	c.T497A	L166Q	p.(Leu166Gln)
c.499C>A	c.C499A	L167I	p.(Leu167Ile)
c.506T>G	c.T506G	F169C	p.(Phe169Cys)
c.507T>A	c.T507A	F169L	p.(Phe169Leu)
c.505T>G	c.T505G	F169V	p.(Phe169Val)
c.506T>A	c.T506A	F169Y	p.(Phe169Tyr)
c.512G>C	c.G512C	G171A	p.(Gly171Ala)
c.512G>T	c.G512T	G171V	p.(Gly171Val)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.518A>G	c.A518G	Y173C	p.(Tyr173Cys)
c.518A>T	c.A518T	Y173F	p.(Tyr173Phe)
c.517T>C	c.T517C	Y173H	p.(Tyr173His)
c.518A>C	c.A518C	Y173S	p.(Tyr173Ser)
c.524A>G	c.A524G	D175G	p.(Asp175Gly)
c.523G>C	c.G523C	D175H	p.(Asp175His)
c.524A>T	c.A524T	D175V	p.(Asp175Val)
c.523G>T	c.G523T	D175Y	p.(Asp175Tyr)
c.526A>T	c.A526T	S176C	p.(Ser176Cys)
c.528T>A или c.528T>G	c.T528A или c.T528G	S176R	p.(Ser176Arg)
c.531G>C	c.G531C	L177F	p.(Leu177Phe)
c.529T>A	c.T529A	L177M	p.(Leu177Met)
c.530T>C	c.T530C	L177S	p.(Leu177Ser)
c.529T>G	c.T529G	L177V	p.(Leu177Val)
c.530T>G	c.T530G	L177W	p.(Leu177Trp)
c.533A>C	c.A533C	E178A	p.(Glu178Ala)
c.533A>G	c.A533G	E178G	p.(Glu178Gly)
c.532G>A	c.G532A	E178K	p.(Glu178Lys)
c.532G>C	c.G532C	E178Q	p.(Glu178Gln)
c.538T>A	c.T538A	L180M	p.(Leu180Met)
c.539T>C	c.T539C	L180S	p.(Leu180Ser)
c.541G>C	c.G541C	A181P	p.(Ala181Pro)
c.541G>A	c.G541A	A181T	p.(Ala181Thr)
c.542C>T	c.C542T	A181V	p.(Ala181Val)
c.545A>C	c.A545C	D182A	p.(Asp182Ala)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.546T>A	c.T546A	D182E	p.(Asp182Glu)
c.545A>T	c.A545T	D182V	p.(Asp182Val)
c.544G>T	c.G544T	D182Y	p.(Asp182Tyr)
c.551A>T	c.A551T	Y184F	p.(Tyr184Phe)
c.550T>C	c.T550C	Y184H	p.(Tyr184His)
c.551A>C	c.A551C	Y184S	p.(Tyr184Ser)
c.554A>T	c.A554T	K185M	p.(Lys185Met)
c.555G>C	c.G555C	K185N	p.(Lys185Asn)
c.553A>C	c.A553C	K185Q	p.(Lys185Gln)
c.554A>C	c.A554C	K185T	p.(Lys185Thr)
c.556C>G	c.C556G	H186D	p.(His186Asp)
c.557A>T	c.A557T	H186L	p.(His186Leu)
c.556C>A	c.C556A	H186N	p.(His186Asn)
c.558C>G	c.C558G	H186Q	p.(His186Gln)
c.556C>T	c.C556T	H186Y	p.(His186Tyr)
c.559A>T	c.A559T	M187L	p.(Met187Leu)
c.562T>G	c.T562G	S188A	p.(Ser188Ala)
c.563C>G	c.C563G	S188C	p.(Ser188Cys)
c.563C>T	c.C563T	S188F	p.(Ser188Phe)
c.562T>C	c.T562C	S188P	p.(Ser188Pro)
c.562T>A	c.T562A	S188T	p.(Ser188Thr)
c.563C>A	c.C563A	S188Y	p.(Ser188Tyr)
c.566T>C	c.T566C	L189S	p.(Leu189Ser)
c.565T>G	c.T565G	L189V	p.(Leu189Val)
c.569C>A	c.C569A	A190D	p.(Ala190Asp)
c.569C>G	c.C569G	A190G	p.(Ala190Gly)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.568G>T	c.G568T	A190S	p.(Ala190Ser)
c.568G>A	c.G568A	A190T	p.(Ala190Thr)
c.569C>T	c.C569T	A190V	p.(Ala190Val)
c.571C>A	c.C571A	L191M	p.(Leu191Met)
c.571C>G	c.C571G	L191V	p.(Leu191Val)
c.574A>G	c.A574G	N192D	p.(Asn192Asp)
c.574A>C	c.A574C	N192H	p.(Asn192His)
c.576T>A	c.T576A	N192K	p.(Asn192Lys)
c.575A>G	c.A575G	N192S	p.(Asn192Ser)
c.575A>C	c.A575C	N192T	p.(Asn192Thr)
c.577A>G	c.A577G	R193G	p.(Arg193Gly)
c.578G>T	c.G578T	R193M	p.(Arg193Met)
c.578G>C	c.G578C	R193T	p.(Arg193Thr)
c.577A>T	c.A577T	R193W	p.(Arg193Trp)
c.581C>A	c.C581A	T194N	p.(Thr194Asn)
c.580A>C	c.A580C	T194P	p.(Thr194Pro)
c.580A>T	c.A580T	T194S	p.(Thr194Ser)
c.583G>T	c.G583T	G195C	p.(Gly195Cys)
c.583G>C	c.G583C	G195R	p.(Gly195Arg)
c.583G>A	c.G583A	G195S	p.(Gly195Ser)
c.587G>T	c.G587T	R196I	p.(Arg196Ile)
c.587G>A	c.G587A	R196K	p.(Arg196Lys)
c.589A>T	c.A589T	S197C	p.(Ser197Cys)
c.589A>G	c.A589G	S197G	p.(Ser197Gly)
c.590G>T	c.G590T	S197I	p.(Ser197Ile)
c.590G>A	c.G590A	S197N	p.(Ser197Asn)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.590G>C	c.G590C	S197T	p.(Ser197Thr)
c.594T>G	c.T594G	I198M	p.(Ile198Met)
c.593T>G	c.T593G	I198S	p.(Ile198Ser)
c.596T>A	c.T596A	V199E	p.(Val199Glu)
c.595G>C	c.G595C	V199L	p.(Val199Leu)
c.598T>A	c.T598A	Y200N	p.(Tyr200Asn)
c.599A>C	c.A599C	Y200S	p.(Tyr200Ser)
c.601T>G	c.T601G	S201A	p.(Ser201Ala)
c.602C>G	c.C602G	S201C	p.(Ser201Cys)
c.601T>A	c.T601A	S201T	p.(Ser201Thr)
c.608A>C	c.A608C	E203A	p.(Glu203Ala)
c.608A>G	c.A608G	E203G	p.(Glu203Gly)
c.607G>C	c.G607C	E203Q	p.(Glu203Gln)
c.611G>C	c.G611C	W204S	p.(Trp204Ser)
c.616C>T	c.C616T	L206F	p.(Leu206Phe)
c.617T>A	c.T617A	L206H	p.(Leu206His)
c.616C>A	c.C616A	L206I	p.(Leu206Ile)
c.617T>G	c.T617G	L206R	p.(Leu206Arg)
c.616C>G	c.C616G	L206V	p.(Leu206Val)
c.620A>T	c.A620T	Y207F	p.(Tyr207Phe)
c.623T>G	c.T623G	M208K	p.(Met208Lys)
c.627G>C	c.G627C	W209C	p.(Trp209Cys)
c.625T>G	c.T625G	W209G	p.(Trp209Gly)
c.629C>A	c.C629A	P210H	p.(Pro210His)
c.628C>A	c.C628A	P210T	p.(Pro210Thr)
c.632T>G	c.T632G	F211C	p.(Phe211Cys)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.633T>A	c.T633A	F211L	p.(Phe211Leu)
c.632T>C	c.T632C	F211S	p.(Phe211Ser)
c.631T>G	c.T631G	F211V	p.(Phe211Val)
c.632T>A	c.T632A	F211Y	p.(Phe211Tyr)
c.636A>T	c.A636T	Q212H	p.(Gln212His)
c.635A>C	c.A635C	Q212P	p.(Gln212Pro)
c.637A>G	c.A637G	K213E	p.(Lys213Glu)
c.637A>C	c.A637C	K213Q	p.(Lys213Gln)
c.640C>G	c.C640G	P214A	p.(Pro214Ala)
c.641C>A	c.C641A	P214H	p.(Pro214His)
c.641C>G	c.C641G	P214R	p.(Pro214Arg)
c.640C>A	c.C640A	P214T	p.(Pro214Thr)
c.643A>C	c.A643C	N215H	p.(Asn215His)
c.645T>A	c.T645A	N215K	p.(Asn215Lys)
c.644A>C	c.A644C	N215T	p.(Asn215Thr)
c.643A>T	c.A643T	N215Y	p.(Asn215Tyr)
c.647A>T	c.A647T	Y216F	p.(Tyr216Phe)
c.646T>C	c.T646C	Y216H	p.(Tyr216His)
c.646T>A	c.T646A	Y216N	p.(Tyr216Asn)
c.649A>G	c.A649G	T217A	p.(Thr217Ala)
c.650C>T	c.C650T	T217I	p.(Thr217Ile)
c.650C>A	c.C650A	T217K	p.(Thr217Lys)
c.649A>C	c.A649C	T217P	p.(Thr217Pro)
c.650C>G	c.C650G	T217R	p.(Thr217Arg)
c.649A>T	c.A649T	T217S	p.(Thr217Ser)
c.653A>C	c.A653C	E218A	p.(Glu218Ala)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.654A>T	c.A654T	E218D	p.(Glu218Asp)
c.653A>G	c.A653G	E218G	p.(Glu218Gly)
c.652G>A	c.G652A	E218K	p.(Glu218Lys)
c.652G>C	c.G652C	E218Q	p.(Glu218Gln)
c.653A>T	c.A653T	E218V	p.(Glu218Val)
c.655A>T	c.A655T	I219F	p.(Ile219Phe)
c.657C>G	c.C657G	I219M	p.(Ile219Met)
c.656T>G	c.T656G	I219S	p.(Ile219Ser)
c.659G>T	c.G659T	R220L	p.(Arg220Leu)
c.661C>G	c.C661G	Q221E	p.(Gln221Glu)
c.663G>C	c.G663C	Q221H	p.(Gln221His)
c.661C>A	c.C661A	Q221K	p.(Gln221Lys)
c.662A>T	c.A662T	Q221L	p.(Gln221Leu)
c.662A>G	c.A662G	Q221R	p.(Gln221Arg)
c.665A>G	c.A665G	Y222C	p.(Tyr222Cys)
c.664T>G	c.T664G	Y222D	p.(Tyr222Asp)
c.664T>C	c.T664C	Y222H	p.(Tyr222His)
c.664T>A	c.T664A	Y222N	p.(Tyr222Asn)
c.665A>C	c.A665C	Y222S	p.(Tyr222Ser)
c.670A>C	c.A670C	N224H	p.(Asn224His)
c.679C>G	c.C679G	R227G	p.(Arg227Gly)
c.682A>C	c.A682C	N228H	p.(Asn228His)
c.683A>T	c.A683T	N228I	p.(Asn228Ile)
c.683A>C	c.A683C	N228T	p.(Asn228Thr)
c.685T>A	c.T685A	F229I	p.(Phe229Ile)
c.686T>C	c.T686C	F229S	p.(Phe229Ser)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.686T>A	c.T686A	F229Y	p.(Phe229Tyr)
c.689C>A	c.C689A	A230D	p.(Ala230Asp)
c.689C>G	c.C689G	A230G	p.(Ala230Gly)
c.688G>C	c.G688C	A230P	p.(Ala230Pro)
c.689C>T	c.C689T	A230V	p.(Ala230Val)
c.694A>C	c.A694C	I232L	p.(Ile232Leu)
c.696T>G	c.T696G	I232M	p.(Ile232Met)
c.694A>G	c.A694G	I232V	p.(Ile232Val)
c.698A>C	c.A698C	D233A	p.(Asp233Ala)
c.699T>A	c.T699A	D233E	p.(Asp233Glu)
c.698A>G	c.A698G	D233G	p.(Asp233Gly)
c.698A>T	c.A698T	D233V	p.(Asp233Val)
c.703T>G	c.T703G	S235A	p.(Ser235Ala)
c.703T>A	c.T703A	S235T	p.(Ser235Thr)
c.710A>T	c.A710T	K237I	p.(Lys237Ile)
c.712A>T	c.A712T	S238C	p.(Ser238Cys)
c.713G>T	c.G713T	S238I	p.(Ser238Ile)
c.713G>C	c.G713C	S238T	p.(Ser238Thr)
c.715A>T	c.A715T	I239L	p.(Ile239Leu)
c.718A>G	c.A718G	K240E	p.(Lys240Glu)
c.719A>T	c.A719T	K240M	p.(Lys240Met)
c.719A>G	c.A719G	K240R	p.(Lys240Arg)
c.721A>T	c.A721T	S241C	p.(Ser241Cys)
c.722G>T	c.G722T	S241I	p.(Ser241Ile)
c.722G>C	c.G722C	S241T	p.(Ser241Thr)
c.724A>C	c.A724C	I242L	p.(Ile242Leu)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.726C>G	c.C726G	I242M	p.(Ile242Met)
c.725T>G	c.T725G	I242S	p.(Ile242Ser)
c.727T>A	c.T727A	L243M	p.(Leu243Met)
c.728T>C	c.T728C	L243S	p.(Leu243Ser)
c.727T>G	c.T727G	L243V	p.(Leu243Val)
c.731A>C	c.A731C	D244A	p.(Asp244Ala)
c.732C>G	c.C732G	D244E	p.(Asp244Glu)
c.731A>G	c.A731G	D244G	p.(Asp244Gly)
c.731A>T	c.A731T	D244V	p.(Asp244Val)
c.730G>T	c.G730T	D244Y	p.(Asp244Tyr)
c.735G>C	c.G735C	W245C	p.(Trp245Cys)
c.736A>G	c.A736G	T246A	p.(Thr246Ala)
c.737C>T	c.C737T	T246I	p.(Thr246Ile)
c.737C>A	c.C737A	T246K	p.(Thr246Lys)
c.737C>G	c.C737G	T246R	p.(Thr246Arg)
c.739T>G	c.T739G	S247A	p.(Ser247Ala)
c.740C>T	c.C740T	S247F	p.(Ser247Phe)
c.739T>A	c.T739A	S247T	p.(Ser247Thr)
c.740C>A	c.C740A	S247Y	p.(Ser247Tyr)
c.743T>G	c.T743G	F248C	p.(Phe248Cys)
c.744T>A	c.T744A	F248L	p.(Phe248Leu)
c.742T>G	c.T742G	F248V	p.(Phe248Val)
c.743T>A	c.T743A	F248Y	p.(Phe248Tyr)
c.745A>G	c.A745G	N249D	p.(Asn249Asp)
c.745A>C	c.A745C	N249H	p.(Asn249His)
c.746A>T	c.A746T	N249I	p.(Asn249Ile)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.746A>G	c.A746G	N249S	p.(Asn249Ser)
c.746A>C	c.A746C	N249T	p.(Asn249Thr)
c.745A>T	c.A745T	N249Y	p.(Asn249Tyr)
c.748C>G	c.C748G	Q250E	p.(Gln250Glu)
c.749A>T	c.A749T	Q250L	p.(Gln250Leu)
c.752A>G	c.A752G	E251G	p.(Glu251Gly)
c.751G>A	c.G751A	E251K	p.(Glu251Lys)
c.751G>C	c.G751C	E251Q	p.(Glu251Gln)
c.752A>T	c.A752T	E251V	p.(Glu251Val)
c.754A>G	c.A754G	R252G	p.(Arg252Gly)
c.757A>T	c.A757T	I253F	p.(Ile253Phe)
c.758T>A	c.T758A	I253N	p.(Ile253Asn)
c.757A>G	c.A757G	I253V	p.(Ile253Val)
c.761T>C	c.T761C	V254A	p.(Val254Ala)
c.761T>A	c.T761A	V254D	p.(Val254Asp)
c.760G>T	c.G760T	V254F	p.(Val254Phe)
c.761T>G	c.T761G	V254G	p.(Val254Gly)
c.764A>C	c.A764C	D255A	p.(Asp255Ala)
c.765T>A	c.T765A	D255E	p.(Asp255Glu)
c.763G>C	c.G763C	D255H	p.(Asp255His)
c.763G>A	c.G763A	D255N	p.(Asp255Asn)
c.764A>T	c.A764T	D255V	p.(Asp255Val)
c.763G>T	c.G763T	D255Y	p.(Asp255Tyr)
c.767T>A	c.T767A	V256D	p.(Val256Asp)
c.767T>G	c.T767G	V256G	p.(Val256Gly)
c.766G>C	c.G766C	V256L	p.(Val256Leu)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.769G>T	c.G769T	A257S	p.(Ala257Ser)
c.773G>A	c.G773A	G258E	p.(Gly258Glu)
c.775C>G	c.C775G	P259A	p.(Pro259Ala)
c.775C>A	c.C775A	P259T	p.(Pro259Thr)
c.778G>T	c.G778T	G260W	p.(Gly260Trp)
c.782G>C	c.G782C	G261A	p.(Gly261Ala)
c.787A>C	c.A787C	N263H	p.(Asn263His)
c.788A>C	c.A788C	N263T	p.(Asn263Thr)
c.790G>C	c.G790C	D264H	p.(Asp264His)
c.790G>A	c.G790A	D264N	p.(Asp264Asn)
c.793C>G	c.C793G	P265A	p.(Pro265Ala)
c.794C>A	c.C794A	P265Q	p.(Pro265Gln)
c.799A>T	c.A799T	M267L	p.(Met267Leu)
c.799A>G	c.A799G	M267V	p.(Met267Val)
c.804A>T	c.A804T	L268F	p.(Leu268Phe)
c.802T>A	c.T802A	L268I	p.(Leu268Ile)
c.805G>C	c.G805C	V269L	p.(Val269Leu)
c.808A>C	c.A808C	I270L	p.(Ile270Leu)
c.809T>G	c.T809G	I270S	p.(Ile270Ser)
c.808A>G	c.A808G	I270V	p.(Ile270Val)
c.814A>G	c.A814G	N272D	p.(Asn272Asp)
c.818T>A	c.T818A	F273Y	p.(Phe273Tyr)
c.823C>A	c.C823A	L275I	p.(Leu275Ile)
c.830G>T	c.G830T	W277L	p.(Trp277Leu)
c.833A>T	c.A833T	N278I	p.(Asn278Ile)
c.839A>T	c.A839T	Q280L	p.(Gln280Leu)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.839A>G	c.A839G	Q280R	p.(Gln280Arg)
c.842T>C	c.T842C	V281A	p.(Val281Ala)
c.842T>A	c.T842A	V281E	p.(Val281Glu)
c.842T>G	c.T842G	V281G	p.(Val281Gly)
c.841G>C	c.G841C	V281L	p.(Val281Leu)
c.844A>T	c.A844T	T282S	p.(Thr282Ser)
c.847C>G	c.C847G	Q283E	p.(Gln283Glu)
c.849G>C	c.G849C	Q283H	p.(Gln283His)
c.848A>T	c.A848T	Q283L	p.(Gln283Leu)
c.852G>C	c.G852C	M284I	p.(Met284Ile)
c.850A>T	c.A850T	M284L	p.(Met284Leu)
c.854C>G	c.C854G	A285G	p.(Ala285Gly)
c.853G>A	c.G853A	A285T	p.(Ala285Thr)
c.854C>T	c.C854T	A285V	p.(Ala285Val)
c.856C>T	c.C856T	L286F	p.(Leu286Phe)
c.857T>A	c.T857A	L286H	p.(Leu286His)
c.856C>G	c.C856G	L286V	p.(Leu286Val)
c.863C>G	c.C863G	A288G	p.(Ala288Gly)
c.862G>T	c.G862T	A288S	p.(Ala288Ser)
c.863C>T	c.C863T	A288V	p.(Ala288Val)
c.865A>C	c.A865C	I289L	p.(Ile289Leu)
c.866T>C	c.T866C	I289T	p.(Ile289Thr)
c.865A>G	c.A865G	I289V	p.(Ile289Val)
c.872C>G	c.C872G	A291G	p.(Ala291Gly)
c.875C>G	c.C875G	A292G	p.(Ala292Gly)
c.874G>T	c.G874T	A292S	p.(Ala292Ser)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.882A>T	c.A882T	L294F	p.(Leu294Phe)
c.880T>A	c.T880A	L294I	p.(Leu294Ile)
c.880T>G	c.T880G	L294V	p.(Leu294Val)
c.883T>A	c.T883A	F295I	p.(Phe295Ile)
c.884T>C	c.T884C	F295S	p.(Phe295Ser)
c.883T>G	c.T883G	F295V	p.(Phe295Val)
c.884T>A	c.T884A	F295Y	p.(Phe295Tyr)
c.889T>A	c.T889A	S297T	p.(Ser297Thr)
c.892A>G	c.A892G	N298D	p.(Asn298Asp)
c.893A>T	c.A893T	N298I	p.(Asn298Ile)
c.893A>C	c.A893C	N298T	p.(Asn298Thr)
c.895G>C	c.G895C	D299H	p.(Asp299His)
c.895G>A	c.G895A	D299N	p.(Asp299Asn)
c.898C>A	c.C898A	L300I	p.(Leu300Ile)
c.898C>G	c.C898G	L300V	p.(Leu300Val)
c.904C>G	c.C904G	H302D	p.(His302Asp)
c.905A>T	c.A905T	H302L	p.(His302Leu)
c.904C>A	c.C904A	H302N	p.(His302Asn)
c.904C>T	c.C904T	H302Y	p.(His302Tyr)
c.908T>G	c.T908G	I303S	p.(Ile303Ser)
c.911G>T	c.G911T	S304I	p.(Ser304Ile)
c.916C>G	c.C916G	Q306E	p.(Gln306Glu)
c.917A>T	c.A917T	Q306L	p.(Gln306Leu)
c.917A>C	c.A917C	Q306P	p.(Gln306Pro)
c.920C>A	c.C920A	A307D	p.(Ala307Asp)
c.920C>G	c.C920G	A307G	p.(Ala307Gly)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.919G>C	c.G919C	A307P	p.(Ala307Pro)
c.919G>T	c.G919T	A307S	p.(Ala307Ser)
c.920C>T	c.C920T	A307V	p.(Ala307Val)
c.923A>T	c.A923T	K308I	p.(Lys308Ile)
c.922A>C	c.A922C	K308Q	p.(Lys308Gln)
c.923A>G	c.A923G	K308R	p.(Lys308Arg)
c.926C>A	c.C926A	A309D	p.(Ala309Asp)
c.925G>A	c.G925A	A309T	p.(Ala309Thr)
c.928C>A	c.C928A	L310I	p.(Leu310Ile)
c.931C>A	c.C931A	L311I	p.(Leu311Ile)
c.934C>G	c.C934G	Q312E	p.(Gln312Glu)
c.934C>A	c.C934A	Q312K	p.(Gln312Lys)
c.935A>T	c.A935T	Q312L	p.(Gln312Leu)
c.939T>A	c.T939A	D313E	p.(Asp313Glu)
c.938A>T	c.A938T	D313V	p.(Asp313Val)
c.940A>G	c.A940G	K314E	p.(Lys314Glu)
c.941A>T	c.A941T	K314M	p.(Lys314Met)
c.942G>C	c.G942C	K314N	p.(Lys314Asn)
c.941A>C	c.A941C	K314T	p.(Lys314Thr)
c.944A>C	c.A944C	D315A	p.(Asp315Ala)
c.944A>G	c.A944G	D315G	p.(Asp315Gly)
c.943G>C	c.G943C	D315H	p.(Asp315His)
c.943G>A	c.G943A	D315N	p.(Asp315Asn)
c.944A>T	c.A944T	D315V	p.(Asp315Val)
c.943G>T	c.G943T	D315Y	p.(Asp315Tyr)
c.947T>C	c.T947C	V316A	p.(Val316Ala)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.946G>C	c.G946C	V316L	p.(Val316Leu)
c.949A>C	c.A949C	I317L	p.(Ile317Leu)
c.951T>G	c.T951G	I317M	p.(Ile317Met)
c.949A>G	c.A949G	I317V	p.(Ile317Val)
c.953C>A	c.C953A	A318D	p.(Ala318Asp)
c.952G>C	c.G952C	A318P	p.(Ala318Pro)
c.952G>A	c.G952A	A318T	p.(Ala318Thr)
c.953C>T	c.C953T	A318V	p.(Ala318Val)
c.957C>G	c.C957G	I319M	p.(Ile319Met)
c.959A>G	c.A959G	N320S	p.(Asn320Ser)
c.959A>C	c.A959C	N320T	p.(Asn320Thr)
c.961C>A	c.C961A	Q321K	p.(Gln321Lys)
c.965A>C	c.A965C	D322A	p.(Asp322Ala)
c.965A>T	c.A965T	D322V	p.(Asp322Val)
c.970T>G	c.T970G	L324V	p.(Leu324Val)
c.971T>G	c.T971G	L324W	p.(Leu324Trp)
c.974G>C	c.G974C	G325A	p.(Gly325Ala)
c.973G>T	c.G973T	G325C	p.(Gly325Cys)
c.974G>T	c.G974T	G325V	p.(Gly325Val)
c.976A>G	c.A976G	K326E	p.(Lys326Glu)
c.977A>T	c.A977T	K326M	p.(Lys326Met)
c.976A>C	c.A976C	K326Q	p.(Lys326Gln)
c.977A>G	c.A977G	K326R	p.(Lys326Arg)
c.977A>C	c.A977C	K326T	p.(Lys326Thr)
c.981A>T	c.A981T	Q327H	p.(Gln327His)
c.980A>C	c.A980C	Q327P	p.(Gln327Pro)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.986A>G	c.A986G	Y329C	p.(Tyr329Cys)
c.985T>G	c.T985G	Y329D	p.(Tyr329Asp)
c.986A>T	c.A986T	Y329F	p.(Tyr329Phe)
c.985T>C	c.T985C	Y329H	p.(Tyr329His)
c.985T>A	c.T985A	Y329N	p.(Tyr329Asn)
c.988C>G	c.C988G	Q330E	p.(Gln330Glu)
c.990G>C	c.G990C	Q330H	p.(Gln330His)
c.988C>A	c.C988A	Q330K	p.(Gln330Lys)
c.992T>A	c.T992A	L331H	p.(Leu331His)
c.992T>C	c.T992C	L331P	p.(Leu331Pro)
c.992T>G	c.T992G	L331R	p.(Leu331Arg)
c.991C>G	c.C991G	L331V	p.(Leu331Val)
c.994A>G	c.A994G	R332G	p.(Arg332Gly)
c.995G>T	c.G995T	R332I	p.(Arg332Ile)
c.996A>T	c.A996T	R332S	p.(Arg332Ser)
c.995G>C	c.G995C	R332T	p.(Arg332Thr)
c.997C>G	c.C997G	Q333E	p.(Gln333Glu)
c.998A>T	c.A998T	Q333L	p.(Gln333Leu)
c.998A>C	c.A998C	Q333P	p.(Gln333Pro)
c.1000G>C	c.G1000C	G334R	p.(Gly334Arg)
c.1001G>T	c.G1001T	G334V	p.(Gly334Val)
c.1004A>C	c.A1004C	D335A	p.(Asp335Ala)
c.1005C>G	c.C1005G	D335E	p.(Asp335Glu)
c.1004A>G	c.A1004G	D335G	p.(Asp335Gly)
c.1004A>T	c.A1004T	D335V	p.(Asp335Val)
c.1003G>T	c.G1003T	D335Y	p.(Asp335Tyr)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.1006A>G	c.A1006G	N336D	p.(Asn336Asp)
c.1007A>T	c.A1007T	N336I	p.(Asn336Ile)
c.1007A>G	c.A1007G	N336S	p.(Asn336Ser)
c.1007A>C	c.A1007C	N336T	p.(Asn336Thr)
c.1006A>T	c.A1006T	N336Y	p.(Asn336Tyr)
c.1010T>G	c.T1010G	F337C	p.(Phe337Cys)
c.1011T>A	c.T1011A	F337L	p.(Phe337Leu)
c.1009T>G	c.T1009G	F337V	p.(Phe337Val)
c.1010T>A	c.T1010A	F337Y	p.(Phe337Tyr)
c.1013A>C	c.A1013C	E338A	p.(Glu338Ala)
c.1014A>T	c.A1014T	E338D	p.(Glu338Asp)
c.1013A>G	c.A1013G	E338G	p.(Glu338Gly)
c.1015G>A	c.G1015A	V339M	p.(Val339Met)
c.1022A>C	c.A1022C	E341A	p.(Glu341Ala)
c.1021G>C	c.G1021C	E341Q	p.(Glu341Gln)
c.1027C>G	c.C1027G	P343A	p.(Pro343Ala)
c.1027C>T	c.C1027T	P343S	p.(Pro343Ser)
c.1030C>T	c.C1030T	L344F	p.(Leu344Phe)
c.1031T>G	c.T1031G	L344R	p.(Leu344Arg)
c.1030C>G	c.C1030G	L344V	p.(Leu344Val)
c.1037G>C	c.G1037C	G346A	p.(Gly346Ala)
c.1036G>T	c.G1036T	G346C	p.(Gly346Cys)
c.1037G>A	c.G1037A	G346D	p.(Gly346Asp)
c.1037G>T	c.G1037T	G346V	p.(Gly346Val)
c.1039T>A	c.T1039A	L347I	p.(Leu347Ile)
c.1043C>A	c.C1043A	A348D	p.(Ala348Asp)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.1047G>C	c.G1047C	W349C	p.(Trp349Cys)
c.1046G>T	c.G1046T	W349L	p.(Trp349Leu)
c.1049C>G	c.C1049G	A350G	p.(Ala350Gly)
c.1048G>T	c.G1048T	A350S	p.(Ala350Ser)
c.1048G>A	c.G1048A	A350T	p.(Ala350Thr)
c.1049C>T	c.C1049T	A350V	p.(Ala350Val)
c.1052T>C	c.T1052C	V351A	p.(Val351Ala)
c.1052T>A	c.T1052A	V351E	p.(Val351Glu)
c.1054G>T	c.G1054T	A352S	p.(Ala352Ser)
c.1054G>A	c.G1054A	A352T	p.(Ala352Thr)
c.1058T>A	c.T1058A	M353K	p.(Met353Lys)
c.1057A>T	c.A1057T	M353L	p.(Met353Leu)
c.1058T>C	c.T1058C	M353T	p.(Met353Thr)
c.1061T>G	c.T1061G	I354R	p.(Ile354Arg)
c.1063A>G	c.A1063G	N355D	p.(Asn355Asp)
c.1063A>C	c.A1063C	N355H	p.(Asn355His)
c.1064A>G	c.A1064G	N355S	p.(Asn355Ser)
c.1063A>T	c.A1063T	N355Y	p.(Asn355Tyr)
c.1067G>T	c.G1067T	R356L	p.(Arg356Leu)
c.1069C>G	c.C1069G	Q357E	p.(Gln357Glu)
c.1075A>T	c.A1075T	I359F	p.(Ile359Phe)
c.1075A>C	c.A1075C	I359L	p.(Ile359Leu)
c.1076T>A	c.T1076A	I359N	p.(Ile359Asn)
c.1076T>G	c.T1076G	I359S	p.(Ile359Ser)
c.1075A>G	c.A1075G	I359V	p.(Ile359Val)
c.1084C>G	c.C1084G	P362A	p.(Pro362Ala)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.1085C>A	c.C1085A	P362H	p.(Pro362His)
c.1085C>G	c.C1085G	P362R	p.(Pro362Arg)
c.1084C>T	c.C1084T	P362S	p.(Pro362Ser)
c.1087C>G	c.C1087G	R363G	p.(Arg363Gly)
c.1088G>T	c.G1088T	R363L	p.(Arg363Leu)
c.1087C>A	c.C1087A	R363S	p.(Arg363Ser)
c.1091C>G	c.C1091G	S364C	p.(Ser364Cys)
c.1090T>C	c.T1090C	S364P	p.(Ser364Pro)
c.1093T>G	c.T1093G	Y365D	p.(Tyr365Asp)
c.1094A>T	c.A1094T	Y365F	p.(Tyr365Phe)
c.1093T>A	c.T1093A	Y365N	p.(Tyr365Asn)
c.1094A>C	c.A1094C	Y365S	p.(Tyr365Ser)
c.1097C>T	c.C1097T	T366I	p.(Thr366Ile)
c.1097C>A	c.C1097A	T366N	p.(Thr366Asn)
c.1096A>C	c.A1096C	T366P	p.(Thr366Pro)
c.1096A>T	c.A1096T	T366S	p.(Thr366Ser)
c.1099A>T	c.A1099T	I367F	p.(Ile367Phe)
c.1099A>C	c.A1099C	I367L	p.(Ile367Leu)
c.1101C>G	c.C1101G	I367M	p.(Ile367Met)
c.1103C>G	c.C1103G	A368G	p.(Ala368Gly)
c.1102G>C	c.G1102C	A368P	p.(Ala368Pro)
c.1106T>C	c.T1106C	V369A	p.(Val369Ala)
c.1105G>T	c.G1105T	V369F	p.(Val369Phe)
c.1106T>G	c.T1106G	V369G	p.(Val369Gly)
c.1105G>A	c.G1105A	V369I	p.(Val369Ile)
c.1105G>C	c.G1105C	V369L	p.(Val369Leu)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.1109C>A	c.C1109A	A370D	p.(Ala370Asp)
c.1109C>G	c.C1109G	A370G	p.(Ala370Gly)
c.1108G>C	c.G1108C	A370P	p.(Ala370Pro)
c.1108G>A	c.G1108A	A370T	p.(Ala370Thr)
c.1109C>T	c.C1109T	A370V	p.(Ala370Val)
c.1112C>G	c.C1112G	S371C	p.(Ser371Cys)
c.1111T>A	c.T1111A	S371T	p.(Ser371Thr)
c.1118G>C	c.G1118C	G373A	p.(Gly373Ala)
c.1117G>T	c.G1117T	G373C	p.(Gly373Cys)
c.1120A>G	c.A1120G	K374E	p.(Lys374Glu)
c.1121A>T	c.A1121T	K374I	p.(Lys374Ile)
c.1121A>G	c.A1121G	K374R	p.(Lys374Arg)
c.1121A>C	c.A1121C	K374T	p.(Lys374Thr)
c.1123G>C	c.G1123C	G375R	p.(Gly375Arg)
c.1127T>A	c.T1127A	V376E	p.(Val376Glu)
c.1127T>G	c.T1127G	V376G	p.(Val376Gly)
c.1126G>C	c.G1126C	V376L	p.(Val376Leu)
c.1126G>A	c.G1126A	V376M	p.(Val376Met)
c.1130C>G	c.C1130G	A377G	p.(Ala377Gly)
c.1129G>C	c.G1129C	A377P	p.(Ala377Pro)
c.1129G>T	c.G1129T	A377S	p.(Ala377Ser)
c.1129G>A	c.G1129A	A377T	p.(Ala377Thr)
c.1135A>G	c.A1135G	N379D	p.(Asn379Asp)
c.1136A>T	c.A1136T	N379I	p.(Asn379Ile)
c.1137T>A	c.T1137A	N379K	p.(Asn379Lys)
c.1136A>C	c.A1136C	N379T	p.(Asn379Thr)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.1138C>G	c.C1138G	P380A	p.(Pro380Ala)
c.1139C>A	c.C1139A	P380H	p.(Pro380His)
c.1139C>G	c.C1139G	P380R	p.(Pro380Arg)
c.1138C>A	c.C1138A	P380T	p.(Pro380Thr)
c.1142C>A	c.C1142A	A381D	p.(Ala381Asp)
c.1148T>G	c.T1148G	F383C	p.(Phe383Cys)
c.1147T>A	c.T1147A	F383I	p.(Phe383Ile)
c.1148T>A	c.T1148A	F383Y	p.(Phe383Tyr)
c.1150A>T	c.A1150T	I384F	p.(Ile384Phe)
c.1152C>G	c.C1152G	I384M	p.(Ile384Met)
c.1151T>C	c.T1151C	I384T	p.(Ile384Thr)
c.1154C>T	c.C1154T	T385I	p.(Thr385Ile)
c.1158G>C	c.G1158C	Q386H	p.(Gln386His)
c.1156C>A	c.C1156A	Q386K	p.(Gln386Lys)
c.1157A>T	c.A1157T	Q386L	p.(Gln386Leu)
c.1159C>T	c.C1159T	L387F	p.(Leu387Phe)
c.1160T>A	c.T1160A	L387H	p.(Leu387His)
c.1159C>A	c.C1159A	L387I	p.(Leu387Ile)
c.1160T>G	c.T1160G	L387R	p.(Leu387Arg)
c.1162C>T	c.C1162T	L388F	p.(Leu388Phe)
c.1163T>A	c.T1163A	L388H	p.(Leu388His)
c.1162C>A	c.C1162A	L388I	p.(Leu388Ile)
c.1163T>G	c.T1163G	L388R	p.(Leu388Arg)
c.1162C>G	c.C1162G	L388V	p.(Leu388Val)
c.1172A>T	c.A1172T	K391I	p.(Lys391Ile)
c.1173A>T	c.A1173T	K391N	p.(Lys391Asn)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.1171A>C	c.A1171C	K391Q	p.(Lys391Gln)
c.1172A>G	c.A1172G	K391R	p.(Lys391Arg)
c.1174A>G	c.A1174G	R392G	p.(Arg392Gly)
c.1175G>A	c.G1175A	R392K	p.(Arg392Lys)
c.1175G>T	c.G1175T	R392M	p.(Arg392Met)
c.1174A>T	c.A1174T	R392W	p.(Arg392Trp)
c.1177A>G	c.A1177G	K393E	p.(Lys393Glu)
c.1179G>C	c.G1179C	K393N	p.(Lys393Asn)
c.1177A>C	c.A1177C	K393Q	p.(Lys393Gln)
c.1178A>C	c.A1178C	K393T	p.(Lys393Thr)
c.1180C>A	c.C1180A	L394I	p.(Leu394Ile)
c.1181T>A	c.T1181A	L394Q	p.(Leu394Gln)
c.1181T>G	c.T1181G	L394R	p.(Leu394Arg)
c.1183G>C	c.G1183C	G395R	p.(Gly395Arg)
c.1187T>G	c.T1187G	F396C	p.(Phe396Cys)
c.1186T>A	c.T1186A	F396I	p.(Phe396Ile)
c.1188C>G	c.C1188G	F396L	p.(Phe396Leu)
c.1186T>G	c.T1186G	F396V	p.(Phe396Val)
c.1190A>G	c.A1190G	Y397C	p.(Tyr397Cys)
c.1190A>T	c.A1190T	Y397F	p.(Tyr397Phe)
c.1189T>C	c.T1189C	Y397H	p.(Tyr397His)
c.1189T>A	c.T1189A	Y397N	p.(Tyr397Asn)
c.1190A>C	c.A1190C	Y397S	p.(Tyr397Ser)
c.1193A>G	c.A1193G	E398G	p.(Glu398Gly)
c.1192G>C	c.G1192C	E398Q	p.(Glu398Gln)
c.1195T>G	c.T1195G	W399G	p.(Trp399Gly)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.1195T>A	c.T1195A	W399R	p.(Trp399Arg)
c.1198A>G	c.A1198G	T400A	p.(Thr400Ala)
c.1199C>T	c.C1199T	T400I	p.(Thr400Ile)
c.1199C>A	c.C1199A	T400N	p.(Thr400Asn)
c.1198A>C	c.A1198C	T400P	p.(Thr400Pro)
c.1198A>T	c.A1198T	T400S	p.(Thr400Ser)
c.1201T>G	c.T1201G	S401A	p.(Ser401Ala)
c.1202C>T	c.C1202T	S401L	p.(Ser401Leu)
c.1201T>A	c.T1201A	S401T	p.(Ser401Thr)
c.1204A>G	c.A1204G	R402G	p.(Arg402Gly)
c.1205G>T	c.G1205T	R402M	p.(Arg402Met)
c.1206G>C	c.G1206C	R402S	p.(Arg402Ser)
c.1205G>C	c.G1205C	R402T	p.(Arg402Thr)
c.1204A>T	c.A1204T	R402W	p.(Arg402Trp)
c.1209A>T	c.A1209T	L403F	p.(Leu403Phe)
c.1207T>G	c.T1207G	L403V	p.(Leu403Val)
c.1210A>G	c.A1210G	R404G	p.(Arg404Gly)
c.1211G>T	c.G1211T	R404I	p.(Arg404Ile)
c.1211G>A	c.G1211A	R404K	p.(Arg404Lys)
c.1212A>T	c.A1212T	R404S	p.(Arg404Ser)
c.1211G>C	c.G1211C	R404T	p.(Arg404Thr)
c.1213A>G	c.A1213G	S405G	p.(Ser405Gly)
c.1216C>G	c.C1216G	H406D	p.(His406Asp)
c.1217A>T	c.A1217T	H406L	p.(His406Leu)
c.1218C>G	c.C1218G	H406Q	p.(His406Gln)
c.1219A>T	c.A1219T	I407L	p.(Ile407Leu)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.1221A>G	c.A1221G	I407M	p.(Ile407Met)
c.1220T>C	c.T1220C	I407T	p.(Ile407Thr)
c.1222A>G	c.A1222G	N408D	p.(Asn408Asp)
c.1222A>C	c.A1222C	N408H	p.(Asn408His)
c.1223A>C	c.A1223C	N408T	p.(Asn408Thr)
c.1226C>T	c.C1226T	P409L	p.(Pro409Leu)
c.1228A>T	c.A1228T	T410S	p.(Thr410Ser)
c.1232G>C	c.G1232C	G411A	p.(Gly411Ala)
c.1231G>T	c.G1231T	G411C	p.(Gly411Cys)
c.1232G>T	c.G1232T	G411V	p.(Gly411Val)
c.1234A>G	c.A1234G	T412A	p.(Thr412Ala)
c.1235C>T	c.C1235T	T412I	p.(Thr412Ile)
c.1234A>T	c.A1234T	T412S	p.(Thr412Ser)
c.1237G>T	c.G1237T	V413F	p.(Val413Phe)
c.1238T>G	c.T1238G	V413G	p.(Val413Gly)
c.1237G>A	c.G1237A	V413I	p.(Val413Ile)
c.1242G>C	c.G1242C	L414F	p.(Leu414Phe)
c.1240T>G	c.T1240G	L414V	p.(Leu414Val)
c.1244T>A	c.T1244A	L415H	p.(Leu415His)
c.1243C>A	c.C1243A	L415I	p.(Leu415Ile)
c.1246C>G	c.C1246G	Q416E	p.(Gln416Glu)
c.1248G>C	c.G1248C	Q416H	p.(Gln416His)
c.1247A>T	c.A1247T	Q416L	p.(Gln416Leu)
c.1249C>A	c.C1249A	L417I	p.(Leu417Ile)
c.1253A>C	c.A1253C	E418A	p.(Glu418Ala)
c.1254A>T	c.A1254T	E418D	p.(Glu418Asp)

**Таблица 2**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>	<b>Изменение в белке (3 буквы)</b>
c.1252G>A	c.G1252A	E418K	p.(Glu418Lys)
c.1252G>C	c.G1252C	E418Q	p.(Glu418Gln)
c.1256A>T	c.A1256T	N419I	p.(Asn419Ile)
c.1256A>G	c.A1256G	N419S	p.(Asn419Ser)
c.1256A>C	c.A1256C	N419T	p.(Asn419Thr)
c.1255A>T	c.A1255T	N419Y	p.(Asn419Tyr)
c.1259C>A	c.C1259A	T420K	p.(Thr420Lys)
c.1258A>C	c.A1258C	T420P	p.(Thr420Pro)
c.1259C>G	c.C1259G	T420R	p.(Thr420Arg)
c.1258A>T	c.A1258T	T420S	p.(Thr420Ser)
c.1263G>C	c.G1263C	M421I	p.(Met421Ile)
c.1262T>A	c.T1262A	M421K	p.(Met421Lys)
c.1261A>T	c.A1261T	M421L	p.(Met421Leu)
c.1262T>G	c.T1262G	M421R	p.(Met421Arg)
c.1262T>C	c.T1262C	M421T	p.(Met421Thr)
c.1265A>C	c.A1265C	Q422P	p.(Gln422Pro)
c.1269G>C	c.G1269C	M423I	p.(Met423Ile)
c.1268T>A	c.T1268A	M423K	p.(Met423Lys)
c.1267A>T	c.A1267T	M423L	p.(Met423Leu)
c.1268T>C	c.T1268C	M423T	p.(Met423Thr)
c.1271C>T	c.C1271T	S424L	p.(Ser424Leu)
c.1275A>T	c.A1275T	L425F	p.(Leu425Phe)
c.1279G>A	c.G1279A	D427N	p.(Asp427Asn)
c.1286T>G	c.T1286G	L429R	p.(Leu429Arg)

**[0096]** Соответственно, в различных вариантах осуществления мигаластат применяют для лечения болезни Фабри и/или усиления активности  $\alpha$ -Gal A у пациента, у которого имеется мутация GLA, выбранная из группы, состоящей из замен нуклеотидов, представленных в таблице 2. В различных вариантах осуществления такие мутации GLA указаны относительно последовательности нуклеиновой кислоты, представленной под SEQ ID NO: 3.

**[0097]** Дополнительные предсказуемые идентифицированные мутации, поддающиеся лечению, включают V22G, A29D, D33H, N34H, G35A, R38S, N53K, N53Y, Q57R, F69L, G80V, Y88C, Y88S, M96V, Q107R, R112L, V124G, H125Y, I133M, I133F, A143V, Y152D, Y152N, D155E, A156S, Q157H, F159C, A160D, D165N, F169I, G171S, L180V, D182G, L189F, T194A, R196T, W204L, W204G, W209R, N215I, Y216S, I219L, N224T, N228D, S238G, I239M, K240N, Q250K, A257V, A257T, P259Q, P259S, G271A, L275V, S276T, N278Y, M290V, M290T, A291S, I303T, I303V, K308E, L310V, N320H, D322H, P323T, Q330P, F337S, E338V, V339A, P343T, E358Q, G360A, G360R, G375A, P380L, K391E, R392T, L394P, N408Y, G411S, T412P и N419D. Эти мутации также представлены в таблице 3 с соответствующими заменами нуклеотидов.

**[0098]** Соответственно, в одном или нескольких вариантах осуществления мигаластат применяют для лечения болезни Фабри и/или усиления активности  $\alpha$ -Gal A у пациента, у которого имеется мутация  $\alpha$ -Gal A, выбранная из группы, состоящей из мутаций, представленных в таблице 3. В различных вариантах осуществления такие мутации  $\alpha$ -Gal A указаны относительно аминокислотной последовательности, представленной под SEQ ID NO: 2.

**[0099]** Иллюстративные замены нуклеотидов в соответствии с такими новыми мутациями показаны в приведенной ниже таблице 3.

**Таблица 3**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
с.65T>G	V22G
с.86C>A	A29D
с.97G>C	D33H
с.100A>C	N34H
с.104G>C	G35A
с.114G>C	R38S
с.159C>G или с.159C>A	N53K
с.157A>T	N53Y
с.170A>G	Q57R
с.207C>A или с.207C>G	F69L
с.239G>T	G80V
с.263A>G	Y88C
с.263A>C	Y88S
с.286A>G	M96V
с.320A>G	Q107R
с.335G>T	R112L
с.371T>G	V124G
с.373C>T	H125Y
с.399T>G	I133M
с.397A>T	I133F
с.428C>T	A143V
с.454T>G	Y152D
с.454T>A	Y152N
с.465T>A или с.465T>G	D155E
с.466G>T	A156S
с.471G>C или с.471G>T	Q157H
с.476T>G	F159C

**Таблица 3**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.479C>A	A160D
c.493G>A	D165N
c.505T>A	F169I
c.511G>A	G171S
c.538T>G	L180V
c.545A>G	D182G
c.567G>C или c.567G>T	L189F
c.580A>G	T194A
c.587G>C	R196T
c.611G>T	W204L
c.610T>G	W204G
c.625T>A	W209R
c.644A>T	N215I
c.647A>C	Y216S
c.655A>C	I219L
c.671A>C	N224T
c.682A>G	N228D
c.712A>G	S238G
c.717A>G	I239M
c.720G>C или c.720G>T	K240N
c.748C>A	Q250K
c.770C>T	A257V
c.769G>A	A257T
c.776C>A	P259Q
c.775C>T	P259S
c.812G>C	G271A
c.823C>G	L275V

**Таблица 3**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.827G>C	S276T
c.832A>T	N278Y
c.868A>G	M290V
c.869T>C	M290T
c.871G>T	A291S
c.908T>C	I303T
c.907A>G	I303V
c.922A>G	K308E
c.928C>G	L310V
c.958A>C	N320H
c.964G>C	D322H
c.967C>A	P323T
c.989A>C	Q330P
c.1010T>C	F337S
c.1013A>T	E338V
c.1016T>C	V339A
c.1027C>A	P343T
c.1072G>C	E358Q
c.1079G>C	G360A
c.1078G>C	G360R
c.1124G>C	G375A
c.1139C>T	P380L
c.1171A>G	K391E
c.1175G>C	R392T
c.1181T>C	L394P
c.1222A>T	N408Y
c.1231G>A	G411S

**Таблица 3**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.1234A>C	T412P
c.1255A>G	N419D

**[00100]** Соответственно, в различных вариантах осуществления мигаластат применяют для лечения болезни Фабри и/или усиления активности  $\alpha$ -Gal A у пациента, у которого имеется мутация GLA, выбранная из группы, состоящей из замен нуклеотидов, представленных в таблице 3. В различных вариантах осуществления такие мутации GLA указаны относительно последовательности нуклеиновой кислоты, представленной под SEQ ID NO: 3.

**[00101]** В то время как поддающиеся лечению мутации, представленные в таблице 2 и таблице 3, изначально являлись предсказуемыми поддающимися лечению мутациями, оцененными согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, у пациентов, идентифицированных позже, с тех пор присутствовали несколько из этих мутаций. Соответственно, мутации, перечисленные в таблице 4, в настоящее время представляют собой поддающиеся лечению мутации, ассоциированные с пациентом, что подтверждает то, что предсказуемые мутации, описанные в данном документе, могут позже присутствовать у пациентов, и что таких пациентов можно лечить с помощью мигаластата.

**Таблица 4**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.23T>A	L8Q
c.65T>G	V22G
c.86C>A	A29D

**Таблица 4**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
с.97G>C	D33H
с.100A>C	N34H
с.104G>C	G35A
с.114G>C	R38S
с.159C>G или с.159C>A	N53K
с.157A>T	N53Y
с.170A>G	Q57R
с.207C>A или с.207C>G	F69L
с.239G>T	G80V
с.263A>G	Y88C
с.263A>C	Y88S
с.286A>G	M96V
с.320A>G	Q107R
с.335G>T	R112L
с.371T>G	V124G
с.373C>T	H125Y
с.399T>G	I133M
с.397A>T	I133F
с.428C>T	A143V
с.454T>G	Y152D
с.454T>A	Y152N
с.455A>C	Y152S
с.465T>A или с.465T>G	D155E
с.466G>T	A156S
с.471G>C или с.471G>T	Q157H
с.476T>G	F159C
с.479C>A	A160D

**Таблица 4**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.493G>A	D165N
c.505T>A	F169I
c.511G>A	G171S
c.538T>G	L180V
c.545A>G	D182G
c.551A>C	Y184S
c.567G>C или c.567G>T	L189F
c.580A>G	T194A
c.587G>C	R196T
c.598T>A	Y200N
c.611G>T	W204L
c.610T>G	W204G
c.625T>A	W209R
c.644A>T	N215I
c.647A>C	Y216S
c.655A>C	I219L
c.664T>G	Y222D
c.671A>C	N224T
c.682A>G	N228D
c.712A>G	S238G
c.717A>G	I239M
c.720G>C или c.720G>T	K240N
c.748C>A	Q250K
c.770C>T	A257V
c.769G>A	A257T
c.776C>A	P259Q
c.775C>T	P259S

**Таблица 4**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.812G>C	G271A
c.823C>G	L275V
c.827G>C	S276T
c.832A>T	N278Y
c.868A>G	M290V
c.869T>C	M290T
c.871G>T	A291S
c.908T>C	I303T
c.907A>G	I303V
c.922A>G	K308E
c.928C>G	L310V
c.958A>C	N320H
c.964G>C	D322H
c.967C>A	P323T
c.973G>T	G325C
c.989A>C	Q330P
c.1010T>C	F337S
c.1013A>T	E338V
c.1016T>C	V339A
c.1027C>A	P343T
c.1072G>C	E358Q
c.1079G>C	G360A
c.1078G>C	G360R
c.1093T>A	Y365N
c.1124G>C	G375A
c.1139C>T	P380L
c.1162C>T	L388F

**Таблица 4**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.1171A>G	K391E
c.1175G>C	R392T
c.1181T>C	L394P
c.1181T>G	L394R
c.1222A>T	N408Y
c.1231G>A	G411S
c.1234A>C	T412P
c.1255A>G	N419D

**[00102]** В дополнение к предсказуемым поддающимся лечению мутациям, указанным выше в таблицах 2 и 3, было идентифицировано несколько новых мутаций, которые были определены как мутации, не поддающиеся терапии с помощью мигаластата.

**[00103]** Как описано выше, те мутации, которые, как было обнаружено, не поддаются анализу с использованием клеток НЕК, помечали как предсказуемые мутации, не поддающиеся лечению. В случае если несколько различных замен нуклеотидов в одном кодоне приводят к одному и тому же замещению аминокислотного остатка в этом положении, то замена в последовательности белка указывалась как одна запись с альтернативными заменами нуклеотидов.

**[00104]** Предсказуемые идентифицированные мутации, не поддающиеся лечению, включают Q2E, Q2K, Q2L, Q2P, Q2R, Q2H, L3M, L3Q, L3R, R4G, R4W, R4K, R4T, R4M, R4S, N5I, N5Y, N5H, N5T, N5S, P6A, E7Q, E7A, E7G, L8R, L8V, H9D, H9P, H9N, G11A, C12F, C12W, A13S, A13V, L14R, L14I, A15V, A15S, L16R, L16I, L16F, R17L, F18V, F18Y, L19M, L19V, L19R, A20S, A20T, L21I, L21V, V22D, S23A, S23C, S23Y, S23F, W24L, D25G, D25Y, D25A, D25E, D25V, D25N, I26F, I26L, I26M, I26S, I26T, I26V, P27H, P27R, G28A, G28V, A29S, A29T,

R30I, R30K, R30S, R30T, A31T, A31E, A31G, A31P, A31S, D33N, N34I, N34Y, R38K, R38T, T39P, P40T, T41P, G43C, W44G, W44L, W44R, W44S, L45Q, W47S, E48G, E48V, R49H, F50I, F50L, F50S, F50V, M51L, C52F, L54I, D55N, C56R, Q57E, Q57H, Q57K, Q57P, E58A, E58G, E58Q, E58D, E58V, D61A, D61G, D61H, D61N, D61Y, S62T, C63F, C63G, C63W, I64F, I64M, I64N, I64S, I64T, E66A, K67R, L68V, L68H, L68P, L68R, F69V, F69C, F69S, M70V, M70T, E71K, M72K, A73P, A73G, E74Q, E74A, L75V, L75H, L75I, L75R, M76K, M76L, M76I, V77F, V77A, V77G, V77D, S78T, S78A, G80R, W81G, K82Q, D83Y, D83H, G85V, Y86N, Y86S, E87K, E87A, E87V, E87Q, Y88F, L89I, C90F, C90G, C90S, I91V, I91N, D92A, D92E, D93A, D93H, C94R, C94W, W95R, M96K, M96R, A97G, P98A, P98S, P98T, Q99H, Q99K, R100G, R100I, R100S, D101N, D101Y, E103A, E103D, E103G, E103K, E103V, G104C, G104R, R105S, Q107P, A108G, A108P, A108S, D109V, P110H, P110S, Q111E, Q111H, Q111R, Q111K, Q111L, Q111P, R112P, F113C, P114A, P114H, P114S, P114T, P114R, H115L, H115P, H115Q, H115R, H115Y, G116W, G116A, G116E, I117F, I117L, I117N, I117V, R118G, R118P, R118S, R118L, R118H, Q119E, Q119H, Q119K, Q119L, Q119P, L120I, L120Q, L120R, A121S, A121D, A121G, N122D, N122H, N122I, N122K, N122S, N122T, N122Y, Y123H, V124L, V124A, V124F, H125Q, S126T, S126R, S126N, K127Q, K127T, K127R, K127I, K127N, G128R, G128V, L129M, L129Q, L129R, K130E, K130T, L131Q, L131I, L131R, G132W, G132V, I133S, Y134N, Y134C, Y134F, A135P, D136G, V137F, G138V, N139D, T141P, T141A, C142S, C142G, C142F, A143S, F145I, G147W, G147V, S148I, F149I, F149V, F149Y, F149L, F149S, G150A, G150R, Y151H, Y151N, Y151F, D153E, D153G, I154F, I154L, I154M, I154N, I154S, I154T, I154V, D155A, D155G, D155N, D155V, D155Y, A156P, Q157R, T158P, F159S, A160P, D161A, D161E, D161G, G163A, G163E, G163R, V164E, L166P, L166R, L167R, K168Q, K168E, K168I, K168T, D170A, D170E, D170Y, Y173D, Y173N, C174F, C174S, C174W, C174Y, D175A, S176G, S176I, S176N, S176T, E178D, E178V, N179D, N179H, N179I, N179K, N179S, N179T, N179Y, A181S, A181E, A181G, D182N, D182H, Y184D, K185R, H186R, M187K, L189M, L189W, A190P, L191R, N192Y, N192I, R193K, R193S, G195A, G195D, S197R, I198F, I198L, I198N, I198V, Y200D, Y200F, Y200H, C202F, C202G,

C202S, P205A, P205H, Y207D, Y207N, M208I, M208L, M208T, M208V, W209L, W209S, P210A, P210R, F211I, Q212E, Q212K, Q212L, Q212R, K213T, I219V, R220G, Y222F, C223S, C223F, C223W, N224K, N224Y, N224I, H225N, H225Y, H225P, H225L, H225Q, W226G, W226S, W226L, R227L, N228Y, N228K, F229V, F229C, A230S, D231H, D231Y, D231A, D231E, I232N, I232F, D233N, D233H, D233Y, D234N, D234H, D234A, D234G, S235P, W236G, W236S, K237E, K237N, K237Q, K237R, K237T, I239K, I239R, I239V, K240Q, K240T, S241G, S241N, S241R, W245R, W245S, T246P, T246S, F248I, F248S, E251A, E251D, R252I, R252K, R252S, I253M, I253L, V254I, V254L, D255G, V256F, V256I, V256A, G258A, G260R, G260V, W262R, W262G, W262S, N263D, N263I, N263K, N263Y, D264E, D264G, P265T, D266G, M267K, L268V, V269G, I270F, I270N, G271R, N272H, N272Y, N272T, N272I, F273I, F273V, F273S, F273C, G274R, G274C, G274D, G274A, L275P, L275R, S276C, S276I, S276R, W277R, W277S, N278H, N278D, N278T, N278S, N278K, Q279L, Q279P, Q280E, Q280P, V281I, T282P, Q283K, M284R, M284K, A285S, L286I, L286R, L286P, W287S, A288T, I289N, I289M, M290R, M290K, A291D, A291V, A292D, P293R, F295L, M296R, M296K, S297P, S297Y, S297A, N298Y, D299A, D299V, D299Y, L300R, H302P, H302Q, H302R, I303L, I303M, S304G, S304C, S304R, P305A, P305H, P305L, P305R, P305S, P305T, Q306H, Q306K, Q306R, K308T, A309G, A309S, L310H, L310P, L311H, D313H, D313N, D313A, K314Q, K314R, D315E, A318G, A318S, I319S, I319L, I319V, I319N, N320D, Q321P, D322Y, D322G, P323A, P323H, P323L, P323S, L324M, L324F, L324S, Q327R, Y329S, Q330L, L331I, L331F, R332K, Q333H, Q333K, G334A, D335H, D335N, N336H, N336K, F337I, E338Q, V339L, W340G, W340L, W340S, W340C, E341V, E341G, P343R, P343H, L344I, L344H, S345L, S345T, S345A, G346S, G346R, L347V, L347S, L347F, A348T, A348S, A348G, A348V, W349G, A350D, V351I, V351L, V351G, M353I, M353V, M353R, I354M, I354L, I354V, I354T, N355I, N355T, Q357L, Q357P, Q357H, Q357R, Q357K, E358V, I359M, G360V, G361V, S364T, S364A, S364Y, S364F, Y365C, Y365H, T366A, I367V, I367N, I367T, I367S, A368S, A368E, A368V, V369D, A370S, S371A, S371F, S371P, S371Y, L372M, L372V, G373V, K374N, K374Q, G375V, V376A, A377V, C378F, C378G, C378W, N379H, N379S, N379Y, P380S,

A381P, A381S, A381T, A381G, A381V, C382F, C382G, C382S, F383L, F383S, F383V, I384L, I384S, I384V, T385K, T385R, T385S, Q386E, Q386R, L387P, L387V, P389H, P389S, P389T, V390A, V390E, V390G, V390L, R392S, K393M, K393R, L394V, G395V, G395W, F396S, Y397D, E398D, E398V, W399C, W399L, S401P, R402K, L403I, S405C, S405I, S405N, S405T, H406N, H406P, H406Y, N408I, N408K, N408S, P409H, P409R, T410R, G411R, V413A, V413D, V413L, L414M, L414W, L415R, L415V, Q416K, Q416R, L417Q, L417V, E418V, N419H, N419K, T420A, T420I, Q422E, Q422H, Q422K, Q422L, Q422R, M423R, M423V, S424A, S424P, S424T, L425I, L425S, L425V, K426E, K426Q, K426T, K426I, K426N, K426R, D427A, D427H, D427Y, D427E, D427G, D427V, L428F, L428S, L428I, L428V, L429I, L429V, L429F, L429H и L429P. Эти мутации также представлены в таблице 5 с соответствующими заменами нуклеотидов.

**[00105]** Иллюстративные замены нуклеотидов в соответствии с такими новыми мутациями показаны в приведенной ниже таблице 5.

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.4C>G	Q2E
c.4C>A	Q2K
c.5A>T	Q2L
c.5A>C	Q2P
c.5A>G	Q2R
c.6G>C	Q2H
c.7C>A	L3M
c.8T>A	L3Q
c.8T>G	L3R
c.10A>G	R4G
c.10A>T	R4W
c.11G>A	R4K

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.11G>C	R4T
c.11G>T	R4M
c.12G>C	R4S
c.14A>T	N5I
c.13A>T	N5Y
c.13A>C	N5H
c.14A>C	N5T
c.14A>G	N5S
c.16C>G	P6A
c.19G>C	E7Q
c.20A>C	E7A
c.20A>G	E7G
c.23T>G	L8R
c.22C>G	L8V
c.25C>G	H9D
c.26A>C	H9P
c.25C>A	H9N
c.32G>C	G11A
c.35G>T	C12F
c.36C>G	C12W
c.37G>T	A13S
c.38C>T	A13V
c.41T>G	L14R
c.40C>A	L14I
c.44C>T	A15V
c.43G>T	A15S
c.47T>G	L16R

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.46C>A	L16I
c.46C>T	L16F
c.50G>T	R17L
c.52T>G	F18V
c.53T>A	F18Y
c.55C>A	L19M
c.55C>G	L19V
c.56T>G	L19R
c.58G>T	A20S
c.58G>A	A20T
c.61C>A	L21I
c.61C>G	L21V
c.65T>A	V22D
c.67T>G	S23A
c.68C>G	S23C
c.68C>A	S23Y
c.68C>T	S23F
c.71G>T	W24L
c.74A>G	D25G
c.73G>T	D25Y
c.74A>C	D25A
c.75C>G	D25E
c.74A>T	D25V
c.73G>A	D25N
c.76A>T	I26F
c.76A>C	I26L
c.78C>G	I26M

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.77T>G	I26S
c.77T>C	I26T
c.76A>G	I26V
c.80C>A	P27H
c.80C>G	P27R
c.83G>C	G28A
c.83G>T	G28V
c.85G>T	A29S
c.85G>A	A29T
c.89G>T	R30I
c.89G>A	R30K
c.90A>T	R30S
c.89G>C	R30T
c.91G>A	A31T
c.92C>A	A31E
c.92C>G	A31G
c.91G>C	A31P
c.91G>T	A31S
c.97G>A	D33N
c.101A>T	N34I
c.100A>T	N34Y
c.113G>A	R38K
c.113G>C	R38T
c.115A>C	T39P
c.118C>A	P40T
c.121A>C	T41P
c.127G>T	G43C

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.130T>G	W44G
c.131G>T	W44L
c.130T>A	W44R
c.131G>C	W44S
c.134T>A	L45Q
c.140G>C	W47S
c.143A>G	E48G
c.143A>T	E48V
c.146G>A	R49H
c.148T>A	F50I
c.148T>C, или c.150C>G, или c.150C>A	F50L
c.149T>C	F50S
c.148T>G	F50V
c.151A>T	M51L
c.155G>T	C52F
c.160C>A	L54I
c.163G>A	D55N
c.166T>C	C56R
c.169C>G	Q57E
c.171G>C	Q57H
c.169C>A	Q57K
c.170A>C	Q57P
c.173A>C	E58A
c.173A>G	E58G
c.172G>C	E58Q
c.174A>T	E58D
c.173A>T	E58V

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.182A>C	D61A
c.182A>G	D61G
c.181G>C	D61H
c.181G>A	D61N
c.181G>T	D61Y
c.184T>A	S62T
c.188G>T	C63F
c.187T>G	C63G
c.189C>G	C63W
c.190A>T	I64F
c.192C>G	I64M
c.191T>A	I64N
c.191T>G	I64S
c.191T>C	I64T
c.197A>C	E66A
c.200A>G	K67R
c.202C>G	L68V
c.203T>A	L68H
c.203T>C	L68P
c.203T>G	L68R
c.205T>G	F69V
c.206T>G	F69C
c.206T>C	F69S
c.208A>G	M70V
c.209T>C	M70T
c.211G>A	E71K
c.215T>A	M72K

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.217G>C	A73P
c.218C>G	A73G
c.220G>C	E74Q
c.221A>C	E74A
c.223C>G	L75V
c.224T>A	L75H
c.223C>A	L75I
c.224T>G	L75R
c.227T>A	M76K
c.226A>T	M76L
c.228G>C, или c.228G>A, или c.228G>T	M76I
c.229G>T	V77F
c.230T>C	V77A
c.230T>G	V77G
c.230T>A	V77D
c.232T>A	S78T
c.232T>G	S78A
c.238G>C	G80R
c.241T>G	W81G
c.244A>C	K82Q
c.247G>T	D83Y
c.247G>C	D83H
c.254G>T	G85V
c.256T>A	Y86N
c.257A>C	Y86S
c.259G>A	E87K
c.260A>C	E87A

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.260A>T	E87V
c.259G>C	E87Q
c.263A>T	Y88F
c.265C>A	L89I
c.269G>T	C90F
c.268T>G	C90G
c.268T>A	C90S
c.271A>G	I91V
c.272T>A	I91N
c.275A>C	D92A
c.276T>A	D92E
c.278A>C	D93A
c.277G>C	D93H
c.280T>C	C94R
c.282T>G	C94W
c.283T>A	W95R
c.287T>A	M96K
c.287T>G	M96R
c.290C>G	A97G
c.292C>G	P98A
c.292C>T	P98S
c.292C>A	P98T
c.297A>T	Q99H
c.295C>A	Q99K
c.298A>G	R100G
c.299G>T	R100I
c.300A>T	R100S

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.301G>A	D101N
c.301G>T	D101Y
c.308A>C	E103A
c.309A>T	E103D
c.308A>G	E103G
c.307G>A	E103K
c.308A>T	E103V
c.310G>T	G104C
c.310G>C	G104R
c.315A>T	R105S
c.320A>C	Q107P
c.323C>G	A108G
c.322G>C	A108P
c.322G>T	A108S
c.326A>T	D109V
c.329C>A	P110H
c.328C>T	P110S
c.331C>G	Q111E
c.333G>C	Q111H
c.332A>G	Q111R
c.331C>A	Q111K
c.332A>T	Q111L
c.332A>C	Q111P
c.335G>C	R112P
c.338T>G	F113C
c.340C>G	P114A
c.341C>A	P114H

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.340C>T	P114S
c.340C>A	P114T
c.341C>G	P114R
c.344A>T	H115L
c.344A>C	H115P
c.345T>A	H115Q
c.344A>G	H115R
c.343C>T	H115Y
c.346G>T	G116W
c.347G>C	G116A
c.347G>A	G116E
c.349A>T	I117F
c.349A>C	I117L
c.350T>A	I117N
c.349A>G	I117V
c.352C>G	R118G
c.353G>C	R118P
c.352C>A	R118S
c.353G>T	R118L
c.353G>A	R118H
c.355C>G	Q119E
c.357G>C	Q119H
c.355C>A	Q119K
c.356A>T	Q119L
c.356A>C	Q119P
c.358C>A	L120I
c.359T>A	L120Q

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.359T>G	L120R
c.361G>T	A121S
c.362C>A	A121D
c.362C>G	A121G
c.364A>G	N122D
c.364A>C	N122H
c.365A>T	N122I
c.366T>A	N122K
c.365A>G	N122S
c.365A>C	N122T
c.364A>T	N122Y
c.367T>C	Y123H
c.370G>C	V124L
c.371T>C	V124A
c.370G>T	V124F
c.375C>G	H125Q
c.377G>C	S126T
c.378C>G	S126R
c.377G>A	S126N
c.379A>C	K127Q
c.380A>C	K127T
c.380A>G	K127R
c.380A>T	K127I
c.381A>T	K127N
c.382G>C	G128R
c.383G>T	G128V
c.385C>A	L129M

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.386T>A	L129Q
c.386T>G	L129R
c.388A>G	K130E
c.389A>C	K130T
c.392T>A	L131Q
c.391C>A	L131I
c.392T>G	L131R
c.394G>T	G132W
c.395G>T	G132V
c.398T>G	I133S
c.400T>A	Y134N
c.401A>G	Y134C
c.401A>T	Y134F
c.403G>C	A135P
c.407A>G	D136G
c.409G>T	V137F
c.413G>T	G138V
c.415A>G	N139D
c.421A>C	T141P
c.421A>G	T141A
c.424T>A	C142S
c.424T>G	C142G
c.425G>T	C142F
c.427G>T	A143S
c.433T>A	F145I
c.439G>T	G147W
c.440G>T	G147V

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.443G>T	S148I
c.445T>A	F149I
c.445T>G	F149V
c.446T>A	F149Y
c.447T>A	F149L
c.446T>C	F149S
c.449G>C	G150A
c.448G>C	G150R
c.451T>C	Y151H
c.451T>A	Y151N
c.452A>T	Y151F
c.459C>G	D153E
c.458A>G	D153G
c.460A>T	I154F
c.460A>C	I154L
c.462T>G	I154M
c.461T>A	I154N
c.461T>G	I154S
c.461T>C	I154T
c.460A>G	I154V
c.464A>C	D155A
c.464A>G	D155G
c.463G>A	D155N
c.464A>T	D155V
c.463G>T	D155Y
c.466G>C	A156P
c.470A>G	Q157R

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.472A>C	T158P
c.476T>C	F159S
c.478G>C	A160P
c.482A>C	D161A
c.483C>G	D161E
c.482A>G	D161G
c.488G>C	G163A
c.488G>A	G163E
c.487G>C	G163R
c.491T>A	V164E
c.497T>C	L166P
c.497T>G	L166R
c.500T>G	L167R
c.502A>C	K168Q
c.502A>G	K168E
c.503A>T	K168I
c.503A>C	K168T
c.509A>C	D170A
c.510T>A	D170E
c.508G>T	D170Y
c.517T>G	Y173D
c.517T>A	Y173N
c.521G>T	C174F
c.520T>A	C174S
c.522T>G	C174W
c.521G>A	C174Y
c.524A>C	D175A

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.526A>G	S176G
c.527G>T	S176I
c.527G>A	S176N
c.527G>C	S176T
c.534A>T	E178D
c.533A>T	E178V
c.535A>G	N179D
c.535A>C	N179H
c.536A>T	N179I
c.537T>A	N179K
c.536A>G	N179S
c.536A>C	N179T
c.535A>T	N179Y
c.541G>T	A181S
c.542C>A	A181E
c.542C>G	A181G
c.544G>A	D182N
c.544G>C	D182H
c.550T>G	Y184D
c.554A>G	K185R
c.557A>G	H186R
c.560T>A	M187K
c.565T>A	L189M
c.566T>G	L189W
c.568G>C	A190P
c.572T>G	L191R
c.574A>T	N192Y

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.575A>T	N192I
c.578G>A	R193K
c.579G>C	R193S
c.584G>C	G195A
c.584G>A	G195D
c.589A>G, или c.591C>G, или c.591C>A	S197R
c.592A>T	I198F
c.592A>C	I198L
c.593T>A	I198N
c.592A>G	I198V
c.598T>G	Y200D
c.599A>T	Y200F
c.598T>C	Y200H
c.605G>T	C202F
c.604T>G	C202G
c.604T>A	C202S
c.613C>G	P205A
c.614C>A	P205H
c.619T>G	Y207D
c.619T>A	Y207N
c.624G>C	M208I
c.622A>T	M208L
c.623T>C	M208T
c.622A>G	M208V
c.626G>T	W209L
c.626G>C	W209S
c.628C>G	P210A

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.629C>G	P210R
c.631T>A	F211I
c.634C>G	Q212E
c.634C>A	Q212K
c.635A>T	Q212L
c.635A>G	Q212R
c.638A>C	K213T
c.655A>G	I219V
c.658C>G	R220G
c.665A>T	Y222F
c.667T>A или c.668G>C	C223S
c.668G>T	C223F
c.669C>G	C223W
c.672T>A	N224K
c.670A>T	N224Y
c.671A>T	N224I
c.673C>A	H225N
c.673C>T	H225Y
c.674A>C	H225P
c.674A>T	H225L
c.675C>G	H225Q
c.676T>G	W226G
c.677G>C	W226S
c.677G>T	W226L
c.680G>T	R227L
c.682A>T	N228Y
c.684T>A	N228K

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.685T>G	F229V
c.686T>G	F229C
c.688G>T	A230S
c.691G>C	D231H
c.691G>T	D231Y
c.692A>C	D231A
c.693C>G	D231E
c.695T>A	I232N
c.694A>T	I232F
c.697G>A	D233N
c.697G>C	D233H
c.697G>T	D233Y
c.700G>A	D234N
c.700G>C	D234H
c.701A>C	D234A
c.701A>G	D234G
c.703T>C	S235P
c.706T>G	W236G
c.707G>C	W236S
c.709A>G	K237E
c.711A>T	K237N
c.709A>C	K237Q
c.710A>G	K237R
c.710A>C	K237T
c.716T>A	I239K
c.716T>G	I239R
c.715A>G	I239V

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.718A>C	K240Q
c.719A>C	K240T
c.721A>G	S241G
c.722G>A	S241N
c.723T>A	S241R
c.733T>A	W245R
c.734G>C	W245S
c.736A>C	T246P
c.736A>T	T246S
c.742T>A	F248I
c.743T>C	F248S
c.752A>C	E251A
c.753G>C	E251D
c.755G>T	R252I
c.755G>A	R252K
c.756A>T	R252S
c.759T>G	I253M
c.757A>C	I253L
c.760G>A	V254I
c.760G>C	V254L
c.764A>G	D255G
c.766G>T	V256F
c.766G>A	V256I
c.767T>C	V256A
c.773G>C	G258A
c.778G>C или c.778G>A	G260R
c.779G>T	G260V

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
с.784Т>А или с.784Т>С	W262R
с.784Т>G	W262G
с.785G>C	W262S
с.787А>G	N263D
с.788А>Т	N263I
с.789Т>А или с.789Т>G	N263K
с.787А>Т	N263Y
с.792С>G	D264E
с.791А>G	D264G
с.793С>А	P265T
с.797А>G	D266G
с.800Т>А	M267K
с.802Т>G	L268V
с.806Т>G	V269G
с.808А>Т	I270F
с.809Т>А	I270N
с.811G>C	G271R
с.814А>C	N272H
с.814А>Т	N272Y
с.815А>C	N272T
с.815А>Т	N272I
с.817Т>А	F273I
с.817Т>G	F273V
с.818Т>C	F273S
с.818Т>G	F273C
с.820G>C	G274R
с.820G>Т	G274C

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.821G>A	G274D
c.821G>C	G274A
c.824T>C	L275P
c.824T>G	L275R
c.826A>T	S276C
c.827G>T	S276I
c.828C>A или c.828C>G	S276R
c.829T>A	W277R
c.830G>C	W277S
c.832A>C	N278H
c.832A>G	N278D
c.833A>C	N278T
c.833A>G	N278S
c.834T>G или c.834T>A	N278K
c.836A>T	Q279L
c.836A>C	Q279P
c.838C>G	Q280E
c.839A>C	Q280P
c.841G>A	V281I
c.844A>C	T282P
c.847C>A	Q283K
c.851T>G	M284R
c.851T>A	M284K
c.853G>T	A285S
c.856C>A	L286I
c.857T>G	L286R
c.857T>C	L286P

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.860G>C	W287S
c.862G>A	A288T
c.866T>A	I289N
c.867C>G	I289M
c.869T>G	M290R
c.869T>A	M290K
c.872C>A	A291D
c.872C>T	A291V
c.875C>A	A292D
c.878C>G	P293R
c.885C>G	F295L
c.887T>G	M296R
c.887T>A	M296K
c.889T>C	S297P
c.890C>A	S297Y
c.889T>G	S297A
c.892A>T	N298Y
c.896A>C	D299A
c.896A>T	D299V
c.895G>T	D299Y
c.899T>G	L300R
c.905A>C	H302P
c.906C>G	H302Q
c.905A>G	H302R
c.907A>C	I303L
c.909C>G	I303M
c.910A>G	S304G

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.910A>T	S304C
c.912C>G	S304R
c.913C>G	P305A
c.914C>A	P305H
c.914C>T	P305L
c.914C>G	P305R
c.913C>T	P305S
c.913C>A	P305T
c.918A>T	Q306H
c.916C>A	Q306K
c.917A>G	Q306R
c.923A>C	K308T
c.926C>G	A309G
c.925G>T	A309S
c.929T>A	L310H
c.929T>C	L310P
c.932T>A	L311H
c.937G>C	D313H
c.937G>A	D313N
c.938A>C	D313A
c.940A>C	K314Q
c.941A>G	K314R
c.945C>G	D315E
c.953C>G	A318G
c.952G>T	A318S
c.956T>G	I319S
c.955A>C	I319L

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.955A>G	I319V
c.956T>A	I319N
c.958A>G	N320D
c.962A>C	Q321P
c.964G>T	D322Y
c.965A>G	D322G
c.967C>G	P323A
c.968C>A	P323H
c.968C>T	P323L
c.967C>T	P323S
c.970T>A	L324M
c.972G>C	L324F
c.971T>C	L324S
c.980A>G	Q327R
c.986A>C	Y329S
c.989A>T	Q330L
c.991C>A	L331I
c.991C>T	L331F
c.995G>A	R332K
c.999G>C	Q333H
c.997C>A	Q333K
c.1001G>C	G334A
c.1003G>C	D335H
c.1003G>A	D335N
c.1006A>C	N336H
c.1008C>G	N336K
c.1009T>A	F337I

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.1012G>C	E338Q
c.1015G>C	V339L
c.1018T>G	W340G
c.1019G>T	W340L
c.1019G>C	W340S
c.1020G>C	W340C
c.1022A>T	E341V
c.1022A>G	E341G
c.1028C>G	P343R
c.1028C>A	P343H
c.1030C>A	L344I
c.1031T>A	L344H
c.1034C>T	S345L
c.1033T>A	S345T
c.1033T>G	S345A
c.1036G>A	G346S
c.1036G>C	G346R
c.1039T>G	L347V
c.1040T>C	L347S
c.1041A>T	L347F
c.1042G>A	A348T
c.1042G>T	A348S
c.1043C>G	A348G
c.1043C>T	A348V
c.1045T>G	W349G
c.1049C>A	A350D
c.1051G>A	V351I

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.1051G>C	V351L
c.1052T>G	V351G
c.1059G>C	M353I
c.1057A>G	M353V
c.1058T>G	M353R
c.1062A>G	I354M
c.1060A>T	I354L
c.1060A>G	I354V
c.1061T>C	I354T
c.1064A>T	N355I
c.1064A>C	N355T
c.1070A>T	Q357L
c.1070A>C	Q357P
c.1071G>C	Q357H
c.1070A>G	Q357R
c.1069C>A	Q357K
c.1073A>T	E358V
c.1077T>G	I359M
c.1079G>T	G360V
c.1082G>T	G361V
c.1090T>A	S364T
c.1090T>G	S364A
c.1091C>A	S364Y
c.1091C>T	S364F
c.1094A>G	Y365C
c.1093T>C	Y365H
c.1096A>G	T366A

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.1099A>G	I367V
c.1100T>A	I367N
c.1100T>C	I367T
c.1100T>G	I367S
c.1102G>T	A368S
c.1103C>A	A368E
c.1103C>T	A368V
c.1106T>A	V369D
c.1108G>T	A370S
c.1111T>G	S371A
c.1112C>T	S371F
c.1111T>C	S371P
c.1112C>A	S371Y
c.1114C>A	L372M
c.1114C>G	L372V
c.1118G>T	G373V
c.1122A>T	K374N
c.1120A>C	K374Q
c.1124G>T	G375V
c.1127T>C	V376A
c.1130C>T	A377V
c.1133G>T	C378F
c.1132T>G	C378G
c.1134T>G	C378W
c.1135A>C	N379H
c.1136A>G	N379S
c.1135A>T	N379Y

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.1138C>T	P380S
c.1141G>C	A381P
c.1141G>T	A381S
c.1141G>A	A381T
c.1142C>G	A381G
c.1142C>T	A381V
c.1145G>T	C382F
c.1144T>G	C382G
c.1144T>A	C382S
c.1147T>C, или c.1149C>G, или c.1149C>A	F383L
c.1148T>C	F383S
c.1147T>G	F383V
c.1150A>C	I384L
c.1151T>G	I384S
c.1150A>G	I384V
c.1154C>A	T385K
c.1154C>G	T385R
c.1153A>T	T385S
c.1156C>G	Q386E
c.1157A>G	Q386R
c.1160T>C	L387P
c.1159C>G	L387V
c.1166C>A	P389H
c.1165C>T	P389S
c.1165C>A	P389T
c.1169T>C	V390A
c.1169T>A	V390E

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.1169T>G	V390G
c.1168G>C	V390L
c.1176G>C	R392S
c.1178A>T	K393M
c.1178A>G	K393R
c.1180C>G	L394V
c.1184G>T	G395V
c.1183G>T	G395W
c.1187T>C	F396S
c.1189T>G	Y397D
c.1194A>T	E398D
c.1193A>T	E398V
c.1197G>C	W399C
c.1196G>T	W399L
c.1201T>C	S401P
c.1205G>A	R402K
c.1207T>A	L403I
c.1213A>T	S405C
c.1214G>T	S405I
c.1214G>A	S405N
c.1214G>C	S405T
c.1216C>A	H406N
c.1217A>C	H406P
c.1216C>T	H406Y
c.1223A>T	N408I
c.1224T>A	N408K
c.1223A>G	N408S

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.1226C>A	P409H
c.1226C>G	P409R
c.1229C>G	T410R
c.1231G>C	G411R
c.1238T>C	V413A
c.1238T>A	V413D
c.1237G>C	V413L
c.1240T>A	L414M
c.1241T>G	L414W
c.1244T>G	L415R
c.1243C>G	L415V
c.1246C>A	Q416K
c.1247A>G	Q416R
c.1250T>A	L417Q
c.1249C>G	L417V
c.1253A>T	E418V
c.1255A>C	N419H
c.1257T>A	N419K
c.1258A>G	T420A
c.1259C>T	T420I
c.1264C>G	Q422E
c.1266G>C	Q422H
c.1264C>A	Q422K
c.1265A>T	Q422L
c.1265A>G	Q422R
c.1268T>G	M423R
c.1267A>G	M423V

**Таблица 5**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.1270T>G	S424A
c.1270T>C	S424P
c.1270T>A	S424T
c.1273T>A	L425I
c.1274T>C	L425S
c.1273T>G	L425V
c.1276A>G	K426E
c.1276A>C	K426Q
c.1277A>C	K426T
c.1277A>T	K426I
c.1278A>T	K426N
c.1277A>G	K426R
c.1280A>C	D427A
c.1279G>C	D427H
c.1279G>T	D427Y
c.1281C>G	D427E
c.1280A>G	D427G
c.1280A>T	D427V
c.1284A>T	L428F
c.1283T>C	L428S
c.1282T>A	L428I
c.1282T>G	L428V
c.1285C>A	L429I
c.1285C>G	L429V
c.1285C>T	L429F
c.1286T>A	L429H
c.1286T>C	L429P

[00106] В то время как не поддающиеся лечению мутации, представленные в таблице 5, изначально являлись предсказуемыми не поддающимися лечению мутациями, оцененными согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, с тех пор у пациентов, идентифицированных позже, присутствовали несколько из этих мутаций. Соответственно, мутации, перечисленные в таблице 6, в настоящее время представляют собой поддающиеся лечению мутации, ассоциированные с пациентом, что подтверждает то, что предсказуемые мутации, описанные в данном документе, могут позже присутствовать у пациентов.

**Таблица 6**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.47T>G	L16R
c.146G>A	R49H
c.148T>C, или c.150C>G, или c.150C>A	F50L
c.155G>T	C52F
c.188G>T	C63F
c.206T>C	F69S
c.208A>G	M70V
c.228G>C, или c.228G>A, или c.228G>T	M76I
c.241T>G	W81G
c.254G>T	G85V
c.338T>G	F113C
c.346G>T	G116W
c.359T>G	L120R
c.383G>T	G128V
c.386T>G	L129R
c.388A>G	K130E

**Таблица 6**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
c.389A>C	K130T
c.392T>A	L131Q
c.409G>T	V137F
c.421A>G	T141A
c.424T>A	C142S
c.440G>T	G147V
c.443G>T	S148I
c.476T>C	F159S
c.478G>C	A160P
c.487G>C	G163R
c.497T>C	L166P
c.502A>C	K168Q
c.550T>G	Y184D
c.574A>T	N192Y
c.605G>T	C202F
c.613C>G	P205A
c.667T>A или c.668G>C	C223S
c.668G>T	C223F
c.674A>C	H225P
c.676T>G	W226G
c.680G>T	R227L
c.685T>G	F229V
c.691G>T	D231Y
c.692A>C	D231A
c.700G>A	D234N
c.701A>G	D234G
c.706T>G	W236G

**Таблица 6**

<b>Замена нуклеотида</b>	<b>Изменение в белке (1 буква)</b>
с.743Т>С	F248S
с.778G>С или с.778G>А	G260R
с.784Т>А или с.784Т>С	W262R
с.785G>С	W262S
с.787А>G	N263D
с.789Т>А или с.789Т>G	N263K
с.793С>А	P265T
с.797А>G	D266G
с.808А>Т	I270F
с.815А>С	N272T
с.815А>Т	N272I
с.818Т>С	F273S
с.820G>С	G274R
с.820G>Т	G274C
с.821G>А	G274D
с.826А>Т	S276C
с.827G>Т	S276I
с.828С>А или с.828С>G	S276R
с.834Т>G или с.834Т>А	N278K
с.857Т>С	L286P
с.887Т>А	M296K
с.889Т>С	S297P
с.890С>А	S297Y
с.896А>Т	D299V
с.929Т>С	L310P
с.980А>G	Q327R
с.1019G>С	W340S

**Таблица 6**

Замена нуклеотида	Изменение в белке (1 буква)
с.1022A>G	E341G
с.1058T>G	M353R
с.1124G>T	G375V
с.1133G>T	C378F
с.1147T>C, или с.1149C>G, или с.1149C>A	F383L
с.1160T>C	L387P
с.1165C>T	P389S

[00107] Кроме того, различные варианты осуществления настоящего изобретения относятся к РС для лечения болезни Фабри у пациента, у которого имеется мутация в гене, кодирующем  $\alpha$ -Gal A, при этом пациента идентифицируют как имеющего миссенс-мутацию в  $\alpha$ -Gal A человека, кодируемой последовательностью нуклеиновой кислоты, приведенной под SEQ ID NO: 1 и/или SEQ ID NO: 3. Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри. В одном или нескольких вариантах осуществления способ включает введение пациенту терапевтически эффективной дозы РС для  $\alpha$ -Gal A. В дополнительных вариантах осуществления у пациента имеется миссенс-мутация в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей  $\alpha$ -Gal A. Другой аспект настоящего изобретения относится к способу обеспечения усиления в отношении  $\alpha$ -Gal A у пациента, у которого диагностировано или подозревается наличие болезни Фабри. В одном или нескольких вариантах осуществления способ включает введение пациенту терапевтически эффективной дозы РС для  $\alpha$ -Gal A, при этом у пациента имеется мутантная  $\alpha$ -Gal A, кодируемая последовательностью нуклеиновой кислоты, характеризующейся наличием миссенс-мутации относительно SEQ ID NO: 1 и/или SEQ ID NO: 3. Ниже представлены подробные данные по этим путям применения и способам и их

дополнительные варианты осуществления. Любой из вариантов осуществления, относящихся к способу лечения пациента с болезнью Фабри, способу обеспечения усиления в отношении  $\alpha$ -Gal A у пациента, у которого диагностировано или подозревается наличие болезни Фабри, применению фармакологического шаперона для  $\alpha$ -Gal A для получения лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, или фармакологическому шаперону для  $\alpha$ -Gal A для применения при лечении пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, где пациента идентифицируют как имеющего миссенс-мутацию в  $\alpha$ -Gal A человека, кодируемой последовательностью нуклеиновой кислоты, приведенной под SEQ ID NO: 1 и/или SEQ ID NO: 3, может быть объединен с любым из других вариантов осуществления настоящего изобретения, например вариантов осуществления, относящихся к РС и их подходящим дозам.

**[00108]** В одном или нескольких вариантах осуществления у пациента могут иметься другие мутации в его гене GLA. Например, в интронной области могут быть мутации, которые могут влиять или могут не влиять на образующийся в результате фермент  $\alpha$ -Gal A. Таким образом, в одном или нескольких вариантах осуществления у пациента имеется мутантная  $\alpha$ -Gal A, кодируемая последовательностью нуклеиновой кислоты, характеризующейся по меньшей мере 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8 или 99,9% идентичностью с SEQ ID NO: 1. Кроме того, у пациента может иметься одна или несколько дополнительных мутаций в кодирующей области гена GLA. Таким образом, в одном или нескольких вариантах осуществления у пациента имеется мутантная  $\alpha$ -Gal A, кодируемая последовательностью нуклеиновой кислоты, характеризующейся по меньшей мере 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8 или 99,9% идентичностью с SEQ ID NO: 3. Более того, в одном или нескольких вариантах осуществления у пациента имеется 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 или 30 мутаций относительно SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 3. Также следует отметить, что некоторые мутации нуклеиновой кислоты в SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 3 могут в результате не приводить к замене аминокислоты в получаемом белке, поскольку различные аминокислоты

кодируются несколькими последовательностями нуклеиновой кислоты. Опять таки, любой из таких вариантов осуществления может быть объединен с любым из других вариантов осуществления настоящего изобретения, например вариантов осуществления, относящихся к мутациям, поддающимся лечению, РС и их подходящим дозам.

**[00109]** В различных вариантах осуществления представлена таблица справочных данных по фармакологии, которая включает одну или несколько мутаций, раскрытых в данном документе. В одном или нескольких вариантах осуществления таблица справочных данных по фармакологии включает одну или несколько мутаций из таблицы 2. В одном или нескольких вариантах осуществления таблица справочных данных по фармакологии включает все мутации из таблицы 2. В одном или нескольких вариантах осуществления таблица справочных данных по фармакологии включает одну или несколько мутаций из таблицы 1. В одном или нескольких вариантах осуществления таблица справочных данных по фармакологии включает все мутации из таблицы 1. В одном или нескольких вариантах осуществления таблица справочных данных по фармакологии включает одну или несколько мутаций из таблицы 1 и одну или несколько мутаций из таблицы 2. В одном или нескольких вариантах осуществления таблица справочных данных по фармакологии включает все мутации из таблицы 1 и одну или несколько мутаций из таблицы 2. В одном или нескольких вариантах осуществления таблица справочных данных по фармакологии включает все мутации из таблицы 1 и одну или несколько мутаций из таблицы 2. В одном или нескольких вариантах осуществления таблица справочных данных по фармакологии включает одну или несколько мутаций из таблицы 1 и все мутации из таблицы 2. В одном или нескольких вариантах осуществления таблица справочных данных по фармакологии включает все мутации из таблицы 1 и все мутации из таблицы 2.

**[00110]** Как описано выше, таблица справочных данных по фармакологии может представлять собой любую общедоступную письменную или электронную запись. В одном или нескольких вариантах осуществления таблица справочных данных по фармакологии представляет собой письменную запись. В одном или нескольких вариантах осуществления таблица справочных данных по

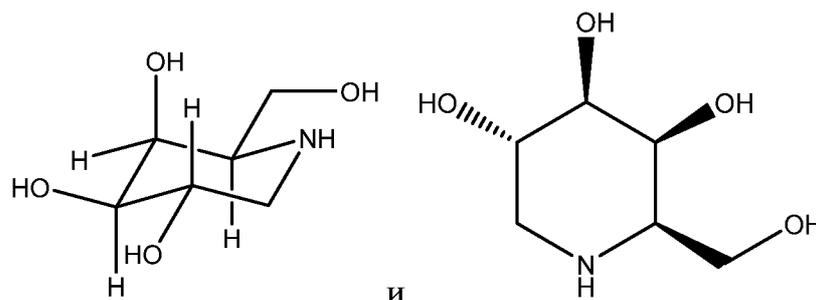
фармакологии представлена на этикетке продукта на основе мигаластата, такого как продукт на основе мигаластата, одобренный регулирующим органом США или другим регулирующим органом для лечения болезни Фабри. В одном или нескольких вариантах осуществления таблица справочных данных по фармакологии представлена на этикетке продукта GALAFOLD<sup>®</sup>. В одном или нескольких вариантах осуществления таблица справочных данных по фармакологии представляет собой электронную запись. В одном или нескольких вариантах осуществления таблица справочных данных по фармакологии представлена на веб-сайте. В одном или нескольких вариантах осуществления веб-сайт связан с продуктом на основе мигаластата, таким как продукт на основе мигаластата, одобренный регулирующим органом США или другим регулирующим органом для лечения болезни Фабри. В одном или нескольких вариантах осуществления таблица справочных данных по фармакологии представлена на сайте [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com). В одном или нескольких вариантах осуществления таблица справочных данных по фармакологии представлена на сайте [www.fabrygenevariantsearch.com](http://www.fabrygenevariantsearch.com).

[00111] Различные варианты осуществления также относятся к хранилищу данных, включающему таблицу справочных данных по фармакологии, которая описана в данном документе. Такое хранилище данных может предусматривать функцию электронного поиска для определения того, включена ли конкретная мутация в таблицу справочных данных по фармакологии. В одном или нескольких вариантах осуществления хранилище данных и необязательная функция поиска представлены на веб-сайте. В одном или нескольких вариантах осуществления хранилище данных и необязательная функция поиска представлены на электронной среде для хранения. Примеры таких электронных сред для хранения включают без ограничения компакт-диски (CD), универсальные цифровые диски (DVD), жесткие диски и флэш-накопители.

[00112] Фармакологические шапероны

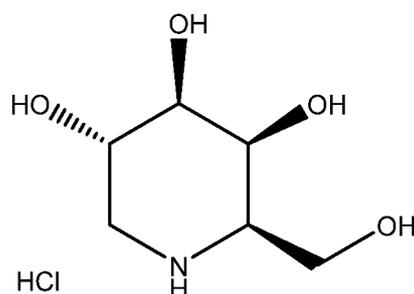
[00113] Связывание низкомолекулярных ингибиторов ферментов, ассоциированных с LSD, может увеличивать стабильность как мутантного фермента, так и соответствующего фермента дикого типа (см. патенты США №№ 6274597, 6583158, 6589964, 6599919, 6916829 и 7141582, которые все включены в данный документ посредством ссылки). В частности, введение низкомолекулярных производных глюкозы и галактозы, которые являются специфическими селективными конкурентными ингибиторами для нескольких целевых лизосомальных ферментов, эффективно увеличивало стабильность ферментов в клетках *in vitro* и, таким образом, увеличивало уровень транспорта ферментов в лизосому. Поэтому ожидается, что при увеличении количества фермента в лизосоме увеличится гидролиз ферментных субстратов. Оригинальная идея, лежащая в основе данной стратегии, заключалась в следующем: поскольку мутантный ферментный белок нестабилен в ER (Ishii et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1996; 220: 812-815), то ферментный белок задерживается в транспортном пути здоровой клетки (ER → аппарат Гольджи → эндосома → лизосома) и преждевременно разрушается. Следовательно, соединение, которое связывается с мутантным ферментом и увеличивает его стабильность, может служить в качестве "шаперона" для фермента и увеличивать количество фермента, которое может покинуть ER и перемещаться в лизосому. Кроме того, поскольку фолдинг и транспортировка некоторых белков дикого типа являются неполными, при этом до 70% некоторых белков дикого типа в некоторых случаях разрушаются до достижения своего конечного места локализации в клетке, для стабилизации ферментов дикого типа и увеличения количества фермента, которое может покинуть ER и транспортироваться в лизосому, можно применять шапероны.

[00114] В одном или нескольких вариантах осуществления фармакологический шаперон предусматривает мигаластат или его соль. Соединение мигаластат, также известное как 1-дезоксигалактоноджиримицин (1-DGJ) или (2R,3S,4R,5S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол, представляет собой соединение, имеющее следующую химическую формулу:



Свободное основание мигаластата

[00115] Как обсуждается в данном документе, также в настоящем изобретении можно применять фармацевтически приемлемые соли мигаластата. При применении соли мигаластата дозировку соли корректируют так, чтобы доза мигаластата, полученная пациентом, была эквивалентной количеству, которое было бы получено при применении свободного основания мигаластата. Одним примером фармацевтически приемлемой соли мигаластата является мигаластат-НСl:



Мигаластат-НСl

[00116] Мигаластат представляет собой низкомолекулярный иминосахар и является аналогом концевой галактозы GL-3. Фармакологические исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что мигаластат действует как фармакологический шаперон, селективно и обратимо связывающийся с высокой аффинностью с активным сайтом  $\alpha$ -Gal A дикого типа и конкретными мутантными формами  $\alpha$ -Gal A. Связывание мигаластата стабилизирует эти мутантные формы  $\alpha$ -Gal A в эндоплазматическом ретикулуме, способствуя их правильному транспорту в лизосомы, где отсоединение мигаластата позволяет  $\alpha$ -Gal A уменьшить уровень GL-3 и других субстратов.

[00117] В конкретном варианте осуществления РС предусматривает мигаластат или его соль. В следующих вариантах осуществления РС предусматривает гидрохлорид мигаластата.

[00118] Любой из этих РС для  $\alpha$ -Gal A может быть применен в комбинации с любым из других вариантов осуществления настоящего изобретения, например вариантов осуществления, относящихся к способу лечения пациента с болезнью Фабри, способу обеспечения усиления в отношении  $\alpha$ -Gal A у пациента, у которого диагностировано или подозревается наличие болезни Фабри, применению фармакологического шаперона для  $\alpha$ -Gal A для получения лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, или фармакологическому шаперону для  $\alpha$ -Gal A для применения при лечении пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, а также вариантов осуществления, относящихся к подходящим дозам РС, мутациям, поддающимся лечению, и лечению пациента с болезнью Фабри, у которого имеются определенные мутации в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей  $\alpha$ -Gal A.

[00119] Дозирование, состав и введение

[00120] В одном или нескольких вариантах осуществления пациенту с болезнью Фабри вводят мигаластат или его соль с частотой один раз в два дня (также называемой "QOD"). В различных вариантах осуществления описанные в данном документе дозы относятся к мигаластату гидрохлориду или эквивалентной дозе мигаластата или его соли, отличной от гидрохлоридной соли. В некоторых вариантах осуществления такие дозы относятся к свободному основанию мигаластата. В альтернативных вариантах осуществления такие дозы относятся к соли мигаластата. В дополнительных вариантах осуществления соль мигаластата представляет собой мигаластата гидрохлорид. Введение мигаластата или соли мигаластата в данном документе называют "терапией мигаластатом".

[00121] Эффективное количество мигаластата или его соли может находиться в диапазоне от приблизительно 100 мг FBE до приблизительно 150 мг FBE. Иллюстративные дозы включают приблизительно 100 мг FBE, приблизительно 105 мг FBE, приблизительно 110 мг FBE, приблизительно 115 мг FBE, приблизительно 120 мг FBE, приблизительно 123 мг FBE, приблизительно 125 мг FBE, приблизительно 130 мг FBE, приблизительно 135 мг FBE, приблизительно 140 мг FBE, приблизительно 145 мг FBE или приблизительно 150 мг FBE.

[00122] Еще раз следует отметить, что 150 мг мигаластата гидрохлорида эквивалентны 123 мг мигаластата в форме свободного основания. Таким образом, в одном или нескольких вариантах осуществления доза составляет 150 мг мигаластата гидрохлорида или представляет собой эквивалентную дозу мигаластата или его соли, отличную от гидрохлоридной соли, вводимую с частотой один раз в два дня. Как указано выше, эта доза составляет 123 мг FBE мигаластата. В дополнительных вариантах осуществления доза составляет 150 мг мигаластата гидрохлорида, вводимого с частотой один раз в два дня. В других вариантах осуществления доза составляет 123 мг свободного основания мигаластата, вводимого с частотой один раз в два дня.

[00123] В различных вариантах осуществления эффективное количество составляет приблизительно 122 мг, приблизительно 128 мг, приблизительно 134 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 146 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 152 мг, приблизительно 159 мг, приблизительно 165 мг, приблизительно 171 мг, приблизительно 177 мг или приблизительно 183 мг гидрохлорида мигаластата.

[00124] Соответственно, в различных вариантах осуществления терапия мигаластатом включает введение 123 мг FBE с частотой один раз в два дня, например, 150 мг гидрохлорида мигаластата раз в два дня.

[00125] Введение мигаластата или его соли можно осуществлять в течение определенного периода времени. В одном или нескольких вариантах

осуществления мигаластат или его соль вводят в течение периода по меньшей мере 28 дней, например, по меньшей мере 30, 60 или 90 дней или по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20, 24, 30 или 36 месяцев или по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 лет. В различных вариантах осуществления терапия мигаластатом представляет собой долгосрочную терапию мигаластатом, длящуюся по меньшей мере 6 месяцев, например по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 20, 24, 30 или 36 месяцев или по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 лет.

**[00126]** Введение мигаластата или его соли в соответствии с настоящим изобретением можно осуществлять в составе, подходящем для любого пути введения, но предпочтительно его вводят в лекарственной форме для перорального применения, такой как таблетка, капсула или раствор. В качестве одного примера, пациенту перорально вводят капсулы, каждая из которых содержит 150 мг гидрохлорида мигаластата или эквивалентную дозу мигаластата или его соли, отличной от гидрохлоридной соли.

**[00127]** В некоторых вариантах осуществления РС (например, мигаластат или его соль) вводят перорально. В одном или нескольких вариантах осуществления РС (например, мигаластат или его соль) вводят путем инъекции. РС может дополняться фармацевтически приемлемым носителем, который может зависеть от способа введения.

**[00128]** В одном или нескольких вариантах осуществления РС (например, мигаластат или его соль) вводят в рамках монотерапии, и он может быть представлен в форме, подходящей для любого пути введения, включая, например, перорально в форме таблеток, или капсул, или жидкости, или в виде стерильного водного раствора для инъекций. В других вариантах осуществления РС представлен в виде сухого лиофилизированного порошка для добавления в состав заместительного фермента во время или сразу после восстановления для предупреждения агрегации фермента *in vitro* до введения.

**[00129]** Если РС (например, мигаластат или его соль) составляют для перорального введения, таблетки или капсулы можно получить традиционными

способами с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как связующие средства (например, прежелатинизированный маисовый крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза), наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция), смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния), разрыхлители (например, картофельный крахмал или крахмалгликолят натрия) или увлажняющие средства (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно наносить покрытие посредством способов, хорошо известных в уровне техники. Жидкие препараты для перорального введения могут быть в форме, например, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть в виде сухого продукта для восстановления водой или другой подходящей средой-носителем перед применением. Такие жидкие препараты можно получать посредством традиционных способов с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие средства (например, сорбитный сироп, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры), эмульгирующие средства (например, лецитин или гуммиарабик), неводные среды-носители (например, миндальное масло, маслянистые сложные эфиры, этиловый спирт или фракционированные растительные масла) и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота). Препараты при необходимости также могут содержать буферные соли, ароматизаторы, красители и подсластители. Препараты для перорального введения можно составить подходящим образом с обеспечением контролируемого высвобождения активного соединения-шаперона.

**[00130]** Фармацевтические составы РС (например, мигаластата или его соли), подходящие для парентерального/инъекционного применения, обычно содержат стерильные водные растворы (т. е. растворимые в воде) или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть настолько жидкой, чтобы ее легко было вводить посредством шприца. Она должна быть стабильна при условиях производства и хранения и должна быть законсервирована относительно загрязняющего

воздействия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, и полиэтиленгликоль, и т. п.), их подходящие смеси и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов можно осуществлять посредством различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, бензилового спирта, сорбиновой кислоты и т. п. Во многих случаях будет обосновано включение изотонических средств, например сахаров или хлорида натрия. Пролонгированную абсорбцию инъекционных композиций можно получать путем применения в композициях средств, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

**[00131]** Стерильные инъекционные растворы получают включением очищенного фермента (при наличии) и РС (например, мигаластата или его соли) в требуемом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, указанными выше, при необходимости, с последующим фильтрованием или окончательной стерилизацией. Обычно дисперсии получают включением различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную среду, которая содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из указанных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами получения являются методики вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые дают порошок активного ингредиента с любым дополнительным необходимым ингредиентом из его предварительно стерилизованного фильтрацией раствора.

**[00132]** Состав может содержать вспомогательное вещество. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, которые можно включать в состав, представляют собой буферы, такие как цитратный буфер,

фосфатный буфер, ацетатный буфер и бикарбонатный буфер, аминокислоты, мочевины, спирты, аскорбиновую кислоту и фосфолипиды; белки, такие как сывороточный альбумин, коллаген и желатин; соли, такие как EDTA или EGTA и хлорид натрия; липосомы; поливинилпирролидон; сахара, такие как декстран, маннит, сорбит и глицерин; пропиленгликоль и полиэтиленгликоль (например, PEG-4000, PEG-6000); глицерин; глицин или другие аминокислоты; и липиды. Буферные системы для использования с составами включают цитратные; ацетатные; бикарбонатные и фосфатные буферы. Фосфатный буфер является предпочтительным вариантом осуществления.

**[00133]** Путь введения соединения шаперона может представлять собой пероральный или парентеральный, включая внутривенный, подкожный, внутриартериальный, внутрибрюшинный, офтальмический, внутримышечный, буккальный, ректальный, вагинальный, подглазничный, внутричерепной, внутрикожный, внутричерепной, интраспинальный, внутрижелудочковый, интратекальный, интрацестернальный, внутрисуставной, внутрилегочный, интраназальный, чресслизистый, трансдермальный или посредством ингаляции.

**[00134]** Введение описанных выше парентеральных составов соединения шаперона можно осуществлять путем периодических инъекций болюса препарата, или их можно вводить посредством внутривенного или внутрибрюшинного введения из резервуара, который находится вне (например, пакет для внутривенных инъекций) или внутри (например, биоразлагаемый имплантат) организма.

**[00135]** Варианты осуществления, относящиеся к фармацевтическим составам и введению, могут быть объединены с любым из других вариантов осуществления настоящего изобретения, например вариантов осуществления, относящихся к способам лечения пациентов с болезнью Фабри, применению фармакологического шаперона для  $\alpha$ -Gal A для получения лекарственного препарата для лечения пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, или фармакологическому шаперону для  $\alpha$ -Gal A для применения при

лечении пациента, у которого диагностировано наличие болезни Фабри, а также вариантами осуществления, относящимися к мутациям, поддающимся лечению, РС и их подходящим дозам.

**[00136]** В одном или нескольких вариантах осуществления РС (например, мигаластат или его соль) вводят в комбинации с ERT. При ERT увеличивается количество белка путем экзогенного введения инфузией фермента дикого типа или биологически функционального фермента. Эта терапия была разработана для многих генетических нарушений, включая LSD, такие как болезнь Фабри, как указано выше. Согласно ожиданиям после инфузии экзогенный фермент должен поглощаться тканями с помощью неспецифического или рецептор-специфического механизма. В целом эффективность поглощения не высокая, а время циркуляции экзогенного белка короткое. Кроме того, экзогенный белок является нестабильным и подвержен быстрому внутриклеточному разрушению, а также обладает потенциалом индуцирования неблагоприятных иммунологических реакций с необходимостью последующего лечения. В одном или нескольких вариантах осуществления шаперон вводят одновременно с заместительным ферментом (например, заместительным в отношении  $\alpha$ -Gal A). В некоторых вариантах осуществления шаперон составлен совместно с заместительным ферментом (например, заместительным в отношении  $\alpha$ -Gal A).

**[00137]** Ссылка в данном описании на "один вариант осуществления", "определенные варианты осуществления", "разные варианты осуществления", "один или несколько вариантов осуществления" или "вариант осуществления" означает, что конкретный признак, структура, материал или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления настоящего изобретения. Таким образом, появление таких фраз как "в одном или нескольких вариантах осуществления", "в определенных вариантах осуществления", "в разных вариантах осуществления", "в одном варианте осуществления" или "в варианте осуществления" в различных местах в данном описании, необязательно относятся к одному и тому же варианту осуществления настоящего изобретения.

Кроме того, конкретные признаки, структуры, материалы или характеристики можно объединять любым подходящим образом в одном или нескольких вариантах осуществления.

**[00138]** Хотя настоящее изобретение в данном документе было описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления, следует понимать, что эти варианты осуществления представлены только для иллюстрации принципов и путей применения настоящего изобретения. Специалистам в данной области будет очевидно, что различные модификации и изменения можно сделать в способе и устройстве согласно настоящему изобретению без отклонения от сути и объема настоящего изобретения. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение включает модификации и изменения, которые находятся в пределах объема приложенной формулы изобретения и ее эквивалентов.

Пример. Эффект мигаластата в отношении мутаций  $\alpha$ -Gal A

**[00139]** Активность  $\alpha$ -Gal A измеряли в лизатах, полученных из клеток НЕК-293, временно трансфицированных указанной мутантной формой  $\alpha$ -Gal A и подвергнутых инкубации в присутствии или в отсутствие 10 мкМ мигаластата в течение 5 дней. Активность  $\alpha$ -Gal A выражена в наномолях свободного 4-MU, высвобождаемого на миллиграмм белка в час (нмоль/мг/час). Исходную активность  $\alpha$ -Gal A и активность  $\alpha$ -Gal A после инкубации с 10 мкМ мигаластата дополнительно выражали в виде процентной доли от исходной активности  $\alpha$ -Gal A дикого типа (% WT). Активность  $\alpha$ -Gal A дикого типа, которую использовали для вычисления таких процентных долей, представляла собой среднюю активность, измеренную в лизатах из клеток, трансфицированных диким типом, подвергнутых инкубации в отсутствие мигаластата, в режиме параллельного измерения.

**[00140]** Результаты тестирования активности  $\alpha$ -Gal A в отношении новых мутаций, представленных в таблице 2, показаны в приведенной ниже таблице 7.

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
N5D	26578 $\pm$ 1944	34661 $\pm$ 1816	0,0017	74,9 $\pm$ 5,1	98,9 $\pm$ 5,5	24,1	1,3
N5K	22221 $\pm$ 753	27689 $\pm$ 955	0,0002	58,6 $\pm$ 2,6	73 $\pm$ 3,3	14,4	1,3
P6L	18599 $\pm$ 1034	24229 $\pm$ 1870	0,0158	49,2 $\pm$ 3,1	63,4 $\pm$ 5	14,2	1,3
P6Q	17261 $\pm$ 825	22316 $\pm$ 1261	0,0013	49,4 $\pm$ 2,2	64,8 $\pm$ 4,3	15,4	1,3
P6R	24240 $\pm$ 1350	32919 $\pm$ 1593	0,0003	70,1 $\pm$ 4,2	94,1 $\pm$ 3,6	24,0	1,4
P6S	34848 $\pm$ 1440	43046 $\pm$ 1713	0,0009	82 $\pm$ 2,9	101,5 $\pm$ 3,7	19,5	1,2
P6T	30926 $\pm$ 1479	37354 $\pm$ 1577	0,0077	88,3 $\pm$ 3,3	108 $\pm$ 5,1	19,7	1,2
E7D	31325 $\pm$ 1280	39271 $\pm$ 1669	0,0005	77,6 $\pm$ 2,3	97,2 $\pm$ 3	19,6	1,3
E7K	18705 $\pm$ 801	25316 $\pm$ 1403	0,0001	55,2 $\pm$ 3,1	75,4 $\pm$ 5,7	20,2	1,4
E7V	25273 $\pm$ 1376	30825 $\pm$ 1805	0,0193	74,7 $\pm$ 2,8	91,6 $\pm$ 4,3	16,9	1,2
L8I	21345 $\pm$ 1469	26036 $\pm$ 1514	0,0090	67,5 $\pm$ 4,2	82,4 $\pm$ 4,3	14,9	1,2
L8P	19934 $\pm$ 3444	25868 $\pm$ 4321	0,0028	55,1 $\pm$ 6,9	72,3 $\pm$ 8,5	17,2	1,3
L8Q	18234 $\pm$ 1818	22878 $\pm$ 1755	0,0053	57,5 $\pm$ 5,4	72,3 $\pm$ 5,1	14,7	1,3
H9L	26490 $\pm$ 1295	36318 $\pm$	0,0003	75,9 $\pm$ 5,5	107,8 $\pm$	31,9	1,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		2304			11,2		
H9Q	20382 $\pm$ 918	27072 $\pm$ 1062	0,0001	57,3 $\pm$ 2,9	78,2 $\pm$ 5,6	20,9	1,3
H9R	21497 $\pm$ 2019	27866 $\pm$ 1854	0,0042	56,2 $\pm$ 4,2	75,2 $\pm$ 5,4	19,0	1,3
H9Y	27713 $\pm$ 2168	33834 $\pm$ 2369	0,0090	81,9 $\pm$ 8,5	101 $\pm$ 10	19,1	1,2
L10M	19028 $\pm$ 958	26110 $\pm$ 1344	0,0001	55,1 $\pm$ 4,1	78,3 $\pm$ 6,8	23,2	1,4
L10P	21054 $\pm$ 1238	26571 $\pm$ 1812	0,0042	68,3 $\pm$ 3,9	85,9 $\pm$ 5,5	17,5	1,3
L10Q	14594 $\pm$ 970	20723 $\pm$ 1583	0,0013	47,8 $\pm$ 3,3	67,3 $\pm$ 5,4	19,5	1,4
L10R	15760 $\pm$ 920	24293 $\pm$ 2170	0,0017	51,9 $\pm$ 3,3	78,9 $\pm$ 7,7	27,0	1,5
L10V	17475 $\pm$ 683	23595 $\pm$ 1256	0,0001	49,5 $\pm$ 2,6	68,8 $\pm$ 6,1	19,3	1,4
G11C	34393 $\pm$ 2207	43933 $\pm$ 3128	0,0049	111,9 $\pm$ 7,3	142,3 $\pm$ 10,3	30,4	1,3
G11D	13315 $\pm$ 1237	18851 $\pm$ 1704	0,0142	43,9 $\pm$ 4,3	61,3 $\pm$ 5,8	17,3	1,4
G11R	32525 $\pm$ 2047	41260 $\pm$ 3644	0,0339	105,2 $\pm$ 6,1	134,3 $\pm$ 12,7	29,1	1,3
G11S	28169 $\pm$ 1641	38524 $\pm$ 3460	0,0072	91 $\pm$ 4,9	122,9 $\pm$ 10,8	31,9	1,4
G11V	39507 $\pm$ 1757	49059 $\pm$	0,0010	121,8 $\pm$ 7	153 $\pm$ 9,2	31,3	1,2

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	p-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		1869					
C12G	14560 $\pm$ 1307	21780 $\pm$ 2916	0,0234	44,4 $\pm$ 3,1	64,7 $\pm$ 6,9	20,3	1,5
C12R	10869 $\pm$ 1110	16596 $\pm$ 2243	0,0128	32,9 $\pm$ 2,6	49,1 $\pm$ 5,3	16,2	1,5
C12S	15741 $\pm$ 1462	23071 $\pm$ 2829	0,0219	47,6 $\pm$ 3,2	68,6 $\pm$ 6,4	21,0	1,5
C12Y	32218 $\pm$ 2218	38717 $\pm$ 2744	0,0339	99,8 $\pm$ 5,9	118,6 $\pm$ 7,4	18,9	1,2
A13E	16631 $\pm$ 1310	23633 $\pm$ 2424	0,0083	51,2 $\pm$ 3,5	71,5 $\pm$ 6	20,2	1,4
A13G	21739 $\pm$ 1693	27200 $\pm$ 2187	0,0360	67 $\pm$ 4,3	83,6 $\pm$ 5,5	16,6	1,3
L14F	30970 $\pm$ 2383	38206 $\pm$ 2599	0,0283	97,4 $\pm$ 5,3	122,1 $\pm$ 7,4	24,7	1,2
L14H	1316 $\pm$ 125	3166 $\pm$ 428	0,0022	3,8 $\pm$ 0,2	8,8 $\pm$ 1	5,0	2,4
L14V	25550 $\pm$ 1778	31818 $\pm$ 1959	0,0249	82,5 $\pm$ 5,2	101,6 $\pm$ 5,1	19,1	1,3
R17C	33909 $\pm$ 1965	48618 $\pm$ 2267	0,0001	97,2 $\pm$ 5,8	140,5 $\pm$ 8,4	43,3	1,4
R17G	40647 $\pm$ 2328	50772 $\pm$ 2273	0,0028	117 $\pm$ 7,1	145,2 $\pm$ 6,2	28,2	1,3
R17H	32181 $\pm$ 2325	47769 $\pm$ 2358	0,0001	91,7 $\pm$ 6	138,1 $\pm$ 8,8	46,4	1,5
R17P	28074 $\pm$ 1526	45995 $\pm$ 2671	0,0001	80,6 $\pm$ 4,7	133,4 $\pm$ 9,9	52,8	1,6

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
R17S	28809 $\pm$ 1251	42089 $\pm$ 1807	0,0001	82,1 $\pm$ 3,1	121,4 $\pm$ 6,6	39,4	1,5
F18I	38335 $\pm$ 2361	49150 $\pm$ 2675	0,0026	113,3 $\pm$ 8	146,5 $\pm$ 10,7	33,2	1,3
F18L	22788 $\pm$ 1848	27677 $\pm$ 2429	0,0301	79,6 $\pm$ 3,7	97,1 $\pm$ 6,6	17,5	1,2
A20G	8349 $\pm$ 475	10555 $\pm$ 783	0,0067	30,2 $\pm$ 1,5	37,4 $\pm$ 2,4	7,2	1,3
L21H	17203 $\pm$ 1913	23891 $\pm$ 2271	0,0158	47,2 $\pm$ 4,5	66,1 $\pm$ 5,8	19,0	1,4
V22A	15790 $\pm$ 1037	22194 $\pm$ 2010	0,0077	43,9 $\pm$ 2,5	61,2 $\pm$ 5,1	17,3	1,4
V22F	29970 $\pm$ 2021	36745 $\pm$ 2458	0,0339	83,5 $\pm$ 4,6	102,5 $\pm$ 5,7	19,0	1,2
V22I	27969 $\pm$ 1731	43104 $\pm$ 3250	0,0003	75,7 $\pm$ 4,1	116,4 $\pm$ 8,5	40,7	1,5
V22L	27041 $\pm$ 1471	38357 $\pm$ 3293	0,0083	74,7 $\pm$ 3,6	105,8 $\pm$ 8,9	31,1	1,4
S23P	28512 $\pm$ 2197	38609 $\pm$ 2917	0,0067	88,2 $\pm$ 3,5	119,1 $\pm$ 5,7	31,0	1,4
S23T	32295 $\pm$ 2128	40230 $\pm$ 2181	0,0057	90,2 $\pm$ 5,1	112,8 $\pm$ 5,4	22,6	1,3
W24S	13019 $\pm$ 845	18420 $\pm$ 1212	0,0001	40 $\pm$ 2,5	56,7 $\pm$ 4	16,7	1,4
D25H	30857 $\pm$ 1142	37503 $\pm$ 1794	0,0053	94,9 $\pm$ 3,9	115,8 $\pm$ 6,5	20,9	1,2
I26N	32979 $\pm$ 2494	44191 $\pm$	0,0382	75,5 $\pm$ 4,2	97,3 $\pm$ 7,3	21,8	1,3

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		5046					
P27A	19346 $\pm$ 1192	27202 $\pm$ 1150	0,0001	51,9 $\pm$ 3,2	72,6 $\pm$ 2,3	20,7	1,4
P27L	26913 $\pm$ 1947	32775 $\pm$ 1415	0,0030	72,4 $\pm$ 5,4	90 $\pm$ 5,3	17,6	1,2
P27S	28366 $\pm$ 1590	38366 $\pm$ 1767	0,0003	70,4 $\pm$ 3,3	95,3 $\pm$ 3,6	24,9	1,4
P27T	26456 $\pm$ 954	34628 $\pm$ 1113	0,0001	62,4 $\pm$ 2,4	81,9 $\pm$ 3,2	19,5	1,3
G28E	27350 $\pm$ 1663	34034 $\pm$ 2028	0,0024	73,8 $\pm$ 4,5	91,1 $\pm$ 4,6	17,2	1,2
G28R	26315 $\pm$ 1950	32315 $\pm$ 1988	0,0062	71,5 $\pm$ 5,7	87,6 $\pm$ 5,4	16,1	1,2
G28W	27378 $\pm$ 1600	36559 $\pm$ 1783	0,0003	74 $\pm$ 4,4	97,9 $\pm$ 4,2	23,9	1,3
A29G	15101 $\pm$ 1719	18785 $\pm$ 1854	0,0147	44,5 $\pm$ 4,2	55,1 $\pm$ 4,4	10,6	1,2
A29P	4738 $\pm$ 402	6987 $\pm$ 388	0,0003	14 $\pm$ 1	20,6 $\pm$ 0,6	6,6	1,5
A29V	18656 $\pm$ 1649	22884 $\pm$ 1713	0,0382	55,7 $\pm$ 4,3	68,2 $\pm$ 4,4	12,5	1,2
R30G	21934 $\pm$ 2016	27320 $\pm$ 1888	0,0053	65,4 $\pm$ 5,2	80,7 $\pm$ 4	15,3	1,3
L32M	23345 $\pm$ 1826	30767 $\pm$ 2014	0,0067	66,9 $\pm$ 3,8	89,4 $\pm$ 4,5	22,5	1,3
L32Q	228 $\pm$ 24	5733 $\pm$ 357	0,0001	0,7 $\pm$ 0,1	16,9 $\pm$ 1,1	16,2	25,2
L32R	15594 $\pm$ 1339	24030 $\pm$	0,0033	45,4 $\pm$ 3,9	70,6 $\pm$ 5,6	25,2	1,5

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	p-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		1883					
L32V	17391 $\pm$ 1265	25028 $\pm$ 1678	0,0018	51,2 $\pm$ 3,7	73,7 $\pm$ 4,7	22,5	1,4
D33A	21613 $\pm$ 1926	37153 $\pm$ 2439	0,0001	55,1 $\pm$ 3,5	94,5 $\pm$ 3,5	39,4	1,7
D33E	32178 $\pm$ 2816	44926 $\pm$ 3037	0,0010	81,8 $\pm$ 5,9	116,8 $\pm$ 7,1	34,9	1,4
D33V	8815 $\pm$ 815	28371 $\pm$ 2762	0,0001	22,3 $\pm$ 1,7	71 $\pm$ 4,2	48,7	3,2
L36M	29476 $\pm$ 1787	37839 $\pm$ 2103	0,0030	75,8 $\pm$ 4,5	97,4 $\pm$ 5,7	21,6	1,3
L36V	32854 $\pm$ 2003	45155 $\pm$ 2152	0,0001	87,7 $\pm$ 8,1	118,1 $\pm$ 7,7	30,4	1,4
A37E	17508 $\pm$ 1781	22216 $\pm$ 922	0,0039	51,1 $\pm$ 3,2	68,6 $\pm$ 3,1	17,5	1,3
A37G	20059 $\pm$ 1634	26374 $\pm$ 1068	0,0011	59,5 $\pm$ 3,1	81,2 $\pm$ 3,3	21,7	1,3
A37S	28548 $\pm$ 1621	36678 $\pm$ 2507	0,0090	68,2 $\pm$ 2,9	87,8 $\pm$ 5,4	19,6	1,3
R38G	20871 $\pm$ 1596	26474 $\pm$ 1182	0,0017	59,2 $\pm$ 3,2	76,8 $\pm$ 3,1	17,5	1,3
R38M	27519 $\pm$ 2289	33201 $\pm$ 1837	0,0104	82,2 $\pm$ 4,6	105,3 $\pm$ 8,7	23,2	1,2
R38W	13728 $\pm$ 1660	19031 $\pm$ 797	0,0026	39,4 $\pm$ 3,1	58,3 $\pm$ 2	18,9	1,4
T39A	14133 $\pm$ 599	22863 $\pm$ 1308	0,0001	58 $\pm$ 2,5	92,9 $\pm$ 4,5	35,0	1,6
T39K	14243 $\pm$ 982	19261 $\pm$	0,0010	57,9 $\pm$ 3,6	78 $\pm$ 3,4	20,1	1,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		1065					
T39M	18868 ± 1035	29341 ± 1094	0,0001	42,9 ± 2,6	66,7 ± 3,3	23,8	1,6
T39R	16386 ± 946	19594 ± 1257	0,0049	66,6 ± 3,3	79,3 ± 4,2	12,7	1,2
T39S	22746 ± 1704	30290 ± 1697	0,0010	68,8 ± 3,9	98,5 ± 10,1	29,6	1,3
T41A	23027 ± 1729	35730 ± 2325	0,0001	93,8 ± 6,4	144,3 ± 7,5	50,5	1,6
T41N	15106 ± 1455	27001 ± 1828	0,0001	61,7 ± 5,7	109,4 ± 6,3	47,7	1,8
T41S	36978 ± 1637	47987 ± 2574	0,0001	83 ± 3,1	108,3 ± 5,2	25,2	1,3
G43A	547 ± 39	9152 ± 903	0,0001	2,1 ± 0,2	35,6 ± 4,2	33,6	16,7
L45M	10167 ± 738	15884 ± 1038	0,0001	35,4 ± 3,2	55,3 ± 4,8	20,0	1,6
L45V	7728 ± 553	12995 ± 870	0,0001	27 ± 2,4	45,5 ± 4,1	18,5	1,7
H46D	5064 ± 346	12824 ± 844	0,0001	17,5 ± 1,4	44,8 ± 3,9	27,3	2,5
H46N	4890 ± 293	16015 ± 971	0,0001	16,9 ± 1,3	55,9 ± 4,6	39,0	3,3
H46Q	5784 ± 357	12138 ± 771	0,0001	20 ± 1,5	42,4 ± 3,6	22,4	2,1
E48A	1795 ± 172	7438 ± 547	0,0001	7,4 ± 1	29,1 ± 2,7	21,7	4,1
F50Y	756 ± 43	15051 ± 1103	0,0001	2,4 ± 0,2	46,3 ± 4,9	43,9	19,9
M51R	14619 ± 996	18178 ± 722	0,0039	53,3 ± 4	65,5 ± 2,8	12,1	1,2
M51T	9539 ± 615	17742 ± 498	0,0001	37,8 ± 2,1	71,1 ± 2,2	33,3	1,9
M51V	8888 ± 629	12943 ± 674	0,0001	34,1 ± 2,8	49,2 ± 3,1	15,1	1,5

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
N53H	4889 $\pm$ 672	10065 $\pm$ 346	0,0001	19,2 $\pm$ 2,3	40,3 $\pm$ 1,4	21,1	2,1
N53I	12636 $\pm$ 1899	20010 $\pm$ 2488	0,0006	35 $\pm$ 3	57,2 $\pm$ 3,8	22,2	1,6
N53S	15799 $\pm$ 1945	25411 $\pm$ 2907	0,0007	47,3 $\pm$ 3,7	75,3 $\pm$ 4,1	28,0	1,6
N53T	16203 $\pm$ 1515	26147 $\pm$ 2763	0,0001	49,4 $\pm$ 3,1	78,4 $\pm$ 4,1	29,0	1,6
L54H	BLD	6158 $\pm$ 377	0,0001	N/A	17,5 $\pm$ 0,8	17,5	NC
L54R	15536 $\pm$ 1823	23973 $\pm$ 743	0,0001	44,4 $\pm$ 4,6	70,1 $\pm$ 3,1	25,8	1,5
L54V	24595 $\pm$ 2022	30741 $\pm$ 1942	0,0045	69,6 $\pm$ 4	87,9 $\pm$ 4,5	18,4	1,3
D55A	16170 $\pm$ 1627	21497 $\pm$ 801	0,0010	47 $\pm$ 4,6	63,3 $\pm$ 3,4	16,3	1,3
D55E	16212 $\pm$ 1607	22237 $\pm$ 896	0,0002	47 $\pm$ 4,3	66,2 $\pm$ 4,6	19,2	1,4
D55H	9076 $\pm$ 1049	16638 $\pm$ 569	0,0001	27,3 $\pm$ 3	50,4 $\pm$ 2,9	23,1	1,8
D55Y	2268 $\pm$ 94	9956 $\pm$ 562	0,0001	7,5 $\pm$ 0,6	32,1 $\pm$ 1,9	24,5	4,4
C56W	BLD	1854 $\pm$ 140	0,0001	N/A	5,6 $\pm$ 0,4	5,6	NC
E58K	11757 $\pm$ 839	18105 $\pm$ 1138	0,0001	37,2 $\pm$ 2,7	57,6 $\pm$ 4,2	20,5	1,5
E59A	17204 $\pm$ 1538	21575 $\pm$ 1115	0,0014	47 $\pm$ 3,9	58,9 $\pm$ 2,2	11,9	1,3
E59D	22266 $\pm$ 1484	28238 $\pm$ 1077	0,0005	69,7 $\pm$ 3,8	89,5 $\pm$ 3,5	19,8	1,3
E59G	4551 $\pm$ 506	12357 $\pm$ 924	0,0001	12,4 $\pm$ 0,9	35,1 $\pm$ 1,6	22,7	2,7
E59Q	13611 $\pm$ 1152	18673 $\pm$ 1404	0,0011	42,7 $\pm$ 3,2	58,8 $\pm$ 3,9	16,0	1,4
E59V	2072 $\pm$ 168	7546 $\pm$ 732	0,0001	6,7 $\pm$ 0,6	24,4 $\pm$ 2,8	17,8	3,6

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
P60A	19972 $\pm$ 1596	26820 $\pm$ 1669	0,0006	54,9 $\pm$ 4	73,2 $\pm$ 3	18,3	1,3
P60Q	15470 $\pm$ 799	26238 $\pm$ 1132	0,0001	48,7 $\pm$ 2	82,7 $\pm$ 2,9	34,0	1,7
P60R	10622 $\pm$ 882	17095 $\pm$ 698	0,0001	30 $\pm$ 2,1	48,8 $\pm$ 2	18,8	1,6
D61E	29588 $\pm$ 1345	37109 $\pm$ 2077	0,0049	97,9 $\pm$ 6	119,2 $\pm$ 5	21,4	1,3
D61V	15741 $\pm$ 668	21299 $\pm$ 748	0,0001	54,8 $\pm$ 2,9	74,8 $\pm$ 3,9	20,0	1,4
S62A	31726 $\pm$ 1779	38602 $\pm$ 2163	0,0030	95,2 $\pm$ 3,8	115,5 $\pm$ 4,2	20,2	1,2
S62C	12299 $\pm$ 669	16978 $\pm$ 1074	0,0006	41,3 $\pm$ 1,9	58,2 $\pm$ 4,6	16,9	1,4
S62F	10360 $\pm$ 706	15534 $\pm$ 903	0,0002	34,5 $\pm$ 1,7	52,6 $\pm$ 3	18,1	1,5
S62P	245 $\pm$ 39	6945 $\pm$ 844	0,0001	0,7 $\pm$ 0,1	19,3 $\pm$ 1,6	18,6	28,3
S62Y	12108 $\pm$ 1047	19476 $\pm$ 875	0,0001	40 $\pm$ 2,4	66,7 $\pm$ 3,7	26,7	1,6
I64L	229 $\pm$ 32	8452 $\pm$ 484	0,0001	0,7 $\pm$ 0,1	24,3 $\pm$ 1,2	23,6	36,9
I64V	18259 $\pm$ 1030	27706 $\pm$ 637	0,0001	54,5 $\pm$ 3,2	82,7 $\pm$ 2,6	28,2	1,5
S65C	26986 $\pm$ 2021	35417 $\pm$ 2097	0,0022	61,1 $\pm$ 2,3	81 $\pm$ 1,9	19,9	1,3
S65G	19996 $\pm$ 2296	33127 $\pm$ 2448	0,0005	64 $\pm$ 7,4	105,3 $\pm$ 7,1	41,3	1,7
S65R	37555 $\pm$ 2042	45657 $\pm$ 2084	0,0053	87,1 $\pm$ 4	105,7 $\pm$ 2,4	18,5	1,2
E66D	24426 $\pm$ 1399	30874 $\pm$ 1190	0,0007	56,4 $\pm$ 2	72,2 $\pm$ 2,3	15,8	1,3
E66V	10943 $\pm$ 1124	15435 $\pm$	0,0007	24,7 $\pm$ 1,7	35,2 $\pm$ 1,7	10,5	1,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		1251					
K67E	30290 $\pm$ 1420	46106 $\pm$ 1265	0,0001	70,7 $\pm$ 2,7	108,2 $\pm$ 2,8	37,6	1,5
K67M	22374 $\pm$ 1366	33812 $\pm$ 1237	0,0001	53,3 $\pm$ 2,9	81,1 $\pm$ 2,6	27,8	1,5
K67N	30951 $\pm$ 2447	48271 $\pm$ 1855	0,0001	73,9 $\pm$ 5,6	115,9 $\pm$ 4,1	42,0	1,6
K67Q	33571 $\pm$ 1439	48101 $\pm$ 1363	0,0001	78,2 $\pm$ 2,3	113,2 $\pm$ 3,4	35,0	1,4
K67T	29063 $\pm$ 2114	42744 $\pm$ 1271	0,0001	69,3 $\pm$ 4,9	102,5 $\pm$ 2,6	33,2	1,5
L68I	1191 $\pm$ 125	9012 $\pm$ 534	0,0001	2,8 $\pm$ 0,3	21,5 $\pm$ 1,1	18,7	7,6
F69I	376 $\pm$ 38	10829 $\pm$ 488	0,0001	0,9 $\pm$ 0,1	25,4 $\pm$ 0,8	24,5	28,8
F69Y	1500 $\pm$ 119	18806 $\pm$ 1141	0,0001	3,3 $\pm$ 0,2	40,7 $\pm$ 2,2	37,4	12,5
M70I	24534 $\pm$ 1064	32895 $\pm$ 1518	0,0001	60,7 $\pm$ 2,7	82,2 $\pm$ 4,6	21,5	1,3
M70K	25582 $\pm$ 1732	38457 $\pm$ 1757	0,0001	62,5 $\pm$ 3	94,9 $\pm$ 4,1	32,5	1,5
M70L	26515 $\pm$ 1172	31930 $\pm$ 1211	0,0024	63,9 $\pm$ 1,4	78,4 $\pm$ 3,4	14,5	1,2
M70R	27578 $\pm$ 2110	42595 $\pm$ 1951	0,0001	59,4 $\pm$ 4	93 $\pm$ 5	33,6	1,5
E71A	23766 $\pm$ 1537	32700 $\pm$ 1312	0,0001	59,3 $\pm$ 4,5	81,1 $\pm$ 3,6	21,8	1,4
E71D	26962 $\pm$ 1987	36176 $\pm$	0,0009	61,1 $\pm$ 2,5	82,7 $\pm$ 3,1	21,7	1,3

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		2174					
E71G	22820 $\pm$ 1979	32128 $\pm$ 878	0,0001	54,7 $\pm$ 3	80,3 $\pm$ 3,4	25,6	1,4
E71Q	29109 $\pm$ 1574	37795 $\pm$ 1474	0,0003	70,8 $\pm$ 2,4	93,3 $\pm$ 3,4	22,5	1,3
E71V	25328 $\pm$ 994	33957 $\pm$ 879	0,0001	62,8 $\pm$ 2,8	85,3 $\pm$ 3,8	22,4	1,3
M72L	8208 $\pm$ 664	23988 $\pm$ 1422	0,0001	18,5 $\pm$ 1,1	54,9 $\pm$ 2,1	36,4	2,9
M72T	25205 $\pm$ 1791	32476 $\pm$ 2471	0,0206	57 $\pm$ 2,4	73,4 $\pm$ 3,3	16,5	1,3
A73S	23566 $\pm$ 1631	31993 $\pm$ 1944	0,0033	53,7 $\pm$ 2,9	73,3 $\pm$ 3	19,6	1,4
A73T	23379 $\pm$ 1999	28403 $\pm$ 1642	0,0283	53,6 $\pm$ 3,3	66 $\pm$ 2,2	12,4	1,2
E74D	28411 $\pm$ 1782	39202 $\pm$ 2134	0,0003	69,6 $\pm$ 2,7	96,8 $\pm$ 2,7	27,2	1,4
E74G	23718 $\pm$ 1447	33068 $\pm$ 1675	0,0002	58,8 $\pm$ 2,8	82,9 $\pm$ 3,5	24,2	1,4
E74K	23026 $\pm$ 2084	27539 $\pm$ 1592	0,0193	52,4 $\pm$ 4,3	63,1 $\pm$ 2,4	10,6	1,2
E74V	20975 $\pm$ 1489	25386 $\pm$ 1823	0,0234	51,6 $\pm$ 3,1	63,2 $\pm$ 4,1	11,6	1,2
L75F	25253 $\pm$ 1313	30602 $\pm$ 1493	0,0042	63,5 $\pm$ 3,6	76,7 $\pm$ 3,1	13,3	1,2
L75P	4084 $\pm$ 434	5513 $\pm$ 287	0,0111	9,7 $\pm$ 0,9	13,6 $\pm$ 1	3,9	1,4
M76V	11543 $\pm$ 644	20077 $\pm$ 1484	0,0001	30 $\pm$ 1,2	51,3 $\pm$ 2,6	21,3	1,7

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	p-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
V77I	29128 ± 1593	36588 ± 2669	0,0360	72 ± 3,8	87,4 ± 2,9	15,4	1,3
V77L	29482 ± 1970	35834 ± 1940	0,0174	77 ± 5,5	92,8 ± 3,2	15,7	1,2
S78L	27575 ± 1856	34892 ± 1683	0,0024	68,9 ± 2,5	89,4 ± 3,2	20,5	1,3
S78P	2263 ± 319	3971 ± 333	0,0014	5,4 ± 0,7	9,7 ± 0,5	4,3	1,8
E79A	24732 ± 1717	33721 ± 1802	0,0011	72 ± 4,8	100,2 ± 6,9	28,3	1,4
E79D	38422 ± 3185	51309 ± 3083	0,0008	112,5 ± 9,3	153,4 ± 11,9	40,8	1,3
E79G	23729 ± 2129	34762 ± 2171	0,0005	68,9 ± 5,6	104,1 ± 8,5	35,2	1,5
E79K	12002 ± 931	19360 ± 953	0,0001	29,9 ± 1,3	50,5 ± 3	20,6	1,6
E79Q	31940 ± 2387	44470 ± 3000	0,0007	92,6 ± 6,2	134 ± 11,8	41,4	1,4
E79V	3360 ± 551	8915 ± 565	0,0001	9,8 ± 1,5	26,3 ± 1,9	16,6	2,7
G80A	12723 ± 1236	21243 ± 1698	0,0001	35,3 ± 3,2	60,7 ± 5,7	25,4	1,7
G80C	4279 ± 732	8085 ± 487	0,0005	12,5 ± 2	24 ± 1,6	11,5	1,9
G80S	14825 ± 1175	24788 ± 1376	0,0001	43,2 ± 3,3	73,8 ± 5,1	30,6	1,7
W81L	BLD	1190 ± 99	0,0001	N/A	4,4 ± 0,3	4,4	NC
K82E	7610 ± 608	10952 ± 967	0,0100	30,7 ± 2,3	43,7 ± 3,2	12,9	1,4
K82M	19592 ± 1306	25993 ± 2122	0,0266	72,6 ± 4	94,8 ± 5,2	22,3	1,3

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
K82N	11724 $\pm$ 855	17397 $\pm$ 1132	0,0005	43,5 $\pm$ 2,6	63,9 $\pm$ 2,5	20,4	1,5
K82R	22252 $\pm$ 1312	27326 $\pm$ 1986	0,0455	83,6 $\pm$ 4,2	101,4 $\pm$ 5,6	17,7	1,2
K82T	13117 $\pm$ 769	17594 $\pm$ 1185	0,0026	49,2 $\pm$ 2,4	65,5 $\pm$ 3,5	16,3	1,3
D83A	19999 $\pm$ 1698	24545 $\pm$ 1346	0,0067	65,6 $\pm$ 3,9	81 $\pm$ 2,6	15,4	1,2
D83E	26423 $\pm$ 1478	41691 $\pm$ 3309	0,0007	76,3 $\pm$ 3,5	120,2 $\pm$ 9	43,9	1,6
D83G	16734 $\pm$ 1241	21951 $\pm$ 1455	0,0049	54,7 $\pm$ 2,5	72 $\pm$ 3	17,3	1,3
D83V	14758 $\pm$ 1130	25238 $\pm$ 1768	0,0001	45,8 $\pm$ 2,2	78,5 $\pm$ 3,9	32,7	1,7
A84E	9978 $\pm$ 952	16862 $\pm$ 1319	0,0003	27,7 $\pm$ 1,8	48,6 $\pm$ 3,9	20,9	1,7
A84G	9870 $\pm$ 942	18181 $\pm$ 1377	0,0001	28,6 $\pm$ 2,3	52,4 $\pm$ 3,3	23,9	1,8
A84P	180 $\pm$ 47	1255 $\pm$ 141	0,0001	0,6 $\pm$ 0,2	3,9 $\pm$ 0,4	3,3	7,0
A84S	27798 $\pm$ 2763	36913 $\pm$ 2263	0,0042	84,8 $\pm$ 5	116,1 $\pm$ 5,6	31,3	1,3
A84T	16960 $\pm$ 1350	23585 $\pm$ 2022	0,0072	48,8 $\pm$ 2,7	69,3 $\pm$ 6	20,5	1,4
A84V	34751 $\pm$ 2600	41833 $\pm$ 2901	0,0455	94,9 $\pm$ 4,5	115,4 $\pm$ 6	20,5	1,2
G85A	3114 $\pm$ 442	8107 $\pm$ 550	0,0001	7,9 $\pm$ 0,9	20,8 $\pm$ 1,2	12,9	2,6

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
G85C	926 ± 66	3079 ± 427	0,0001	2,4 ± 0,2	7,5 ± 0,8	5,1	3,3
G85R	9145 ± 1128	13622 ± 1053	0,0039	22,5 ± 2,2	33,7 ± 1,5	11,2	1,5
Y86F	12275 ± 707	16114 ± 468	0,0002	31 ± 1,7	41 ± 1,7	10,0	1,3
E87G	16130 ± 877	20394 ± 867	0,0008	41 ± 2,6	52 ± 3	11,0	1,3
Y88H	11199 ± 689	16074 ± 612	0,0001	28,4 ± 1,3	41,5 ± 1,6	13,1	1,4
Y88N	5381 ± 557	7561 ± 298	0,0001	13,5 ± 1,1	19,5 ± 0,9	6,0	1,4
L89V	26558 ± 1501	33849 ± 1243	0,0005	63,4 ± 4,6	80,7 ± 4,4	17,3	1,3
I91F	353 ± 36	3846 ± 338	0,0001	1 ± 0,1	9,7 ± 0,5	8,7	10,9
I91L	17057 ± 1308	28279 ± 1631	0,0001	54,3 ± 6	91,4 ± 9,9	37,0	1,7
I91M	19360 ± 1837	32190 ± 1335	0,0001	47,9 ± 3,4	82,4 ± 3,8	34,5	1,7
I91S	946 ± 38	3966 ± 176	0,0001	2,5 ± 0,2	10,2 ± 0,6	7,7	4,2
M96L	24584 ± 1414	37462 ± 1866	0,0001	61,8 ± 2,8	93,8 ± 3,1	32,0	1,5
M96T	12103 ± 1633	18415 ± 1827	0,0033	30,3 ± 3,3	46,7 ± 3,4	16,4	1,5
A97D	17634 ± 1789	29319 ± 4081	0,0039	45 ± 3,4	74,5 ± 9,5	29,5	1,7
A97S	21262 ± 1383	27841 ± 2335	0,0128	55,7 ± 3,7	70,9 ± 4,2	15,1	1,3
A97T	11157 ± 776	19875 ± 1502	0,0001	29,4 ± 2,2	50,9 ± 2,7	21,4	1,8
P98H	21896 ± 1232	29920 ±	0,0013	60,8 ± 3,1	83,4 ± 4,6	22,5	1,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		1808					
P98L	24223 $\pm$ 1555	31835 $\pm$ 2399	0,0072	69 $\pm$ 5,5	88,5 $\pm$ 6,3	19,6	1,3
P98R	24969 $\pm$ 1730	31289 $\pm$ 2550	0,0405	69,4 $\pm$ 4	85,8 $\pm$ 5,8	16,4	1,3
Q99E	25264 $\pm$ 1668	34635 $\pm$ 3117	0,0104	70,3 $\pm$ 4,1	95,8 $\pm$ 7,9	25,5	1,4
Q99L	23382 $\pm$ 1548	33479 $\pm$ 2746	0,0012	65,9 $\pm$ 5,1	93,4 $\pm$ 7,3	27,4	1,4
Q99P	3034 $\pm$ 340	9885 $\pm$ 794	0,0001	8,8 $\pm$ 1,2	28 $\pm$ 2,4	19,1	3,3
Q99R	32963 $\pm$ 1757	41024 $\pm$ 3001	0,0193	93,4 $\pm$ 6,3	114,8 $\pm$ 8	21,4	1,2
D101A	10144 $\pm$ 1069	14707 $\pm$ 1289	0,0049	23,9 $\pm$ 3	34,1 $\pm$ 3,3	10,2	1,5
D101E	10465 $\pm$ 624	14682 $\pm$ 993	0,0010	23,9 $\pm$ 1,6	34 $\pm$ 2,8	10,1	1,4
D101G	18091 $\pm$ 1103	23672 $\pm$ 1428	0,0033	41,8 $\pm$ 3,1	54,5 $\pm$ 3,8	12,7	1,3
D101H	7311 $\pm$ 556	10493 $\pm$ 561	0,0002	16,5 $\pm$ 1,2	23,8 $\pm$ 1,3	7,3	1,4
D101V	3368 $\pm$ 179	7489 $\pm$ 936	0,0001	7,8 $\pm$ 0,5	18 $\pm$ 2,6	10,2	2,2
S102A	17330 $\pm$ 2084	26790 $\pm$ 1958	0,0018	42,6 $\pm$ 3,5	69,9 $\pm$ 5,1	27,3	1,6
S102P	27252 $\pm$ 1778	35885 $\pm$ 2754	0,0111	69,4 $\pm$ 3,4	91,7 $\pm$ 5	22,3	1,3
S102T	22123 $\pm$ 2319	29662 $\pm$ 2559	0,0339	56,4 $\pm$ 5,2	76,9 $\pm$ 6,2	20,5	1,3
G104A	5271 $\pm$ 397	19670 $\pm$	0,0001	14,8 $\pm$ 1	55,2 $\pm$ 3	40,4	3,7

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	p-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		1202					
G104D	14123 $\pm$ 1096	24797 $\pm$ 1771	0,0001	39,3 $\pm$ 2,6	69,8 $\pm$ 4,7	30,5	1,8
G104S	5720 $\pm$ 464	22242 $\pm$ 1000	0,0001	17,9 $\pm$ 1,8	69,8 $\pm$ 5,8	52,0	3,9
R105G	16513 $\pm$ 681	22993 $\pm$ 1042	0,0001	38 $\pm$ 2,1	53,3 $\pm$ 3,5	15,3	1,4
R105I	9696 $\pm$ 798	12128 $\pm$ 1157	0,0158	33,4 $\pm$ 2,2	41,6 $\pm$ 3,1	8,2	1,3
R105K	25495 $\pm$ 1793	31647 $\pm$ 2251	0,0360	76,2 $\pm$ 2,9	96,7 $\pm$ 5,2	20,5	1,2
R105T	12553 $\pm$ 603	17062 $\pm$ 1134	0,0020	44 $\pm$ 2,2	59,6 $\pm$ 3,9	15,6	1,4
L106H	856 $\pm$ 58	3009 $\pm$ 399	0,0001	3 $\pm$ 0,2	10,2 $\pm$ 1,1	7,3	3,5
L106I	13485 $\pm$ 1014	20120 $\pm$ 1416	0,0002	46,4 $\pm$ 2,7	70 $\pm$ 4,7	23,6	1,5
L106P	8835 $\pm$ 878	16075 $\pm$ 1039	0,0001	30,7 $\pm$ 2,7	56,5 $\pm$ 3,9	25,8	1,8
L106V	15393 $\pm$ 1288	20991 $\pm$ 1611	0,0033	53,6 $\pm$ 4,3	73,4 $\pm$ 5,9	19,8	1,4
Q107E	13148 $\pm$ 985	16149 $\pm$ 1059	0,0111	45,7 $\pm$ 3,1	56,2 $\pm$ 3,3	10,4	1,2
Q107H	12307 $\pm$ 487	14822 $\pm$ 384	0,0001	41,7 $\pm$ 1,5	50,8 $\pm$ 2	9,1	1,2
Q107K	14579 $\pm$ 2689	20402 $\pm$ 3399	0,0128	38,2 $\pm$ 3,9	54,6 $\pm$ 4,8	16,4	1,4
A108E	11629 $\pm$ 835	15648 $\pm$	0,0111	38,4 $\pm$ 2,6	52,6 $\pm$ 4,6	14,2	1,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		1305					
A108V	4914 $\pm$ 799	17249 $\pm$ 2284	0,0001	13,3 $\pm$ 1,7	47,7 $\pm$ 4,6	34,4	3,5
D109A	6345 $\pm$ 1034	13742 $\pm$ 1780	0,0002	17,5 $\pm$ 2,2	38 $\pm$ 3,7	20,4	2,2
D109E	13839 $\pm$ 1179	16926 $\pm$ 1156	0,0147	41,3 $\pm$ 3,4	50,6 $\pm$ 3,6	9,3	1,2
D109H	7540 $\pm$ 684	16483 $\pm$ 1317	0,0001	24,6 $\pm$ 1,7	54,6 $\pm$ 3,5	30,0	2,2
D109N	1475 $\pm$ 83	12358 $\pm$ 973	0,0001	5 $\pm$ 0,3	41,5 $\pm$ 2,8	36,5	8,4
D109Y	212 $\pm$ 30	2530 $\pm$ 415	0,0001	0,7 $\pm$ 0,1	8,2 $\pm$ 1,1	7,5	11,9
P110T	20474 $\pm$ 1528	26745 $\pm$ 1678	0,0049	62,6 $\pm$ 5,9	81,2 $\pm$ 6,5	18,6	1,3
F113V	341 $\pm$ 41	3614 $\pm$ 596	0,0001	1,1 $\pm$ 0,1	10,3 $\pm$ 1	9,2	10,6
F113Y	BLD	1328 $\pm$ 79	0,0001	N/A	4,4 $\pm$ 0,3	4,4	NC
P114L	6229 $\pm$ 901	7973 $\pm$ 626	0,0062	18,3 $\pm$ 2,1	23,7 $\pm$ 1,3	5,4	1,3
H115D	10284 $\pm$ 1141	15258 $\pm$ 1412	0,0028	30,7 $\pm$ 2,9	44,8 $\pm$ 3	14,1	1,5
H115N	13745 $\pm$ 890	23018 $\pm$ 1098	0,0001	44,9 $\pm$ 2,5	75 $\pm$ 2,5	30,1	1,7
G116R	1922 $\pm$ 143	5251 $\pm$ 464	0,0001	5,4 $\pm$ 0,3	15,4 $\pm$ 1,5	9,9	2,7
I117M	20226 $\pm$ 1373	31280 $\pm$ 1153	0,0001	54,2 $\pm$ 3,9	83,5 $\pm$ 3,6	29,4	1,6
I117T	1607 $\pm$ 54	3303 $\pm$ 308	0,0001	4,3 $\pm$ 0,2	9 $\pm$ 0,9	4,7	2,1
A121V	7301 $\pm$ 253	26639 $\pm$ 1124	0,0001	21,5 $\pm$ 1,2	78,2 $\pm$ 4,2	56,7	3,7

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
Y123D	15093 $\pm$ 815	18723 $\pm$ 1237	0,0083	43,4 $\pm$ 1,6	53,6 $\pm$ 2,7	10,2	1,2
Y123F	22066 $\pm$ 1408	33544 $\pm$ 1384	0,0001	63,6 $\pm$ 3,3	97,4 $\pm$ 3,4	33,8	1,5
Y123N	13817 $\pm$ 816	20466 $\pm$ 846	0,0001	40,9 $\pm$ 3,2	60,6 $\pm$ 4,1	19,7	1,5
Y123S	14556 $\pm$ 986	21255 $\pm$ 1484	0,0008	41,7 $\pm$ 2,1	61 $\pm$ 3,6	19,3	1,5
V124I	32074 $\pm$ 1858	43288 $\pm$ 2179	0,0003	80,7 $\pm$ 2	111,3 $\pm$ 4,5	30,6	1,4
H125D	995 $\pm$ 106	3282 $\pm$ 375	0,0001	2,3 $\pm$ 0,2	8,8 $\pm$ 1,4	6,5	3,3
H125N	14162 $\pm$ 994	20228 $\pm$ 1240	0,0006	33,5 $\pm$ 1,8	48,4 $\pm$ 2,7	14,9	1,4
H125R	14738 $\pm$ 699	24004 $\pm$ 987	0,0001	36 $\pm$ 1,2	59,1 $\pm$ 1,9	23,0	1,6
S126C	7046 $\pm$ 488	10050 $\pm$ 554	0,0004	16,9 $\pm$ 1,1	24,5 $\pm$ 1,5	7,5	1,4
S126I	28685 $\pm$ 1923	35340 $\pm$ 2027	0,0234	69,8 $\pm$ 5,1	85,9 $\pm$ 5,3	16,0	1,2
K127E	8968 $\pm$ 519	11003 $\pm$ 768	0,0147	25,8 $\pm$ 1,1	32,2 $\pm$ 2,3	6,4	1,2
G128A	8484 $\pm$ 872	10204 $\pm$ 703	0,0319	20,8 $\pm$ 2	25,9 $\pm$ 2,3	5,1	1,2
L129V	12614 $\pm$ 1265	19488 $\pm$ 1603	0,0012	31,8 $\pm$ 3,3	48,1 $\pm$ 4,5	16,4	1,5
K130M	12335 $\pm$ 890	16496 $\pm$ 921	0,0020	30,5 $\pm$ 2,1	41,4 $\pm$ 2,6	10,9	1,3
K130N	8597 $\pm$ 678	12595 $\pm$ 989	0,0017	21,5 $\pm$ 1,9	31,5 $\pm$ 3	10,1	1,5
K130Q	11880 $\pm$ 450	16001 $\pm$ 701	0,0001	35,8 $\pm$ 2,6	47,8 $\pm$ 3,1	12,0	1,4
L131V	18644 $\pm$ 1664	24913 $\pm$ 3151	0,0319	40,5 $\pm$ 2,8	53,2 $\pm$ 5,3	12,7	1,3

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	p-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
I133L	24431 $\pm$ 1181	31550 $\pm$ 1420	0,0004	60,7 $\pm$ 2,7	78,2 $\pm$ 3,1	17,5	1,3
I133T	4362 $\pm$ 397	10255 $\pm$ 335	0,0001	10,8 $\pm$ 1	25,8 $\pm$ 1,1	15,0	2,4
I133V	38738 $\pm$ 1624	47299 $\pm$ 1885	0,0007	96,2 $\pm$ 3,7	118,1 $\pm$ 5,1	21,9	1,2
A135E	10143 $\pm$ 752	12954 $\pm$ 678	0,0045	25,1 $\pm$ 1,5	32,5 $\pm$ 1,6	7,4	1,3
A135G	29959 $\pm$ 2193	36552 $\pm$ 2309	0,0206	73,9 $\pm$ 3,8	90 $\pm$ 3,6	16,1	1,2
A135S	16777 $\pm$ 897	21383 $\pm$ 1125	0,0020	45,6 $\pm$ 2,9	57,9 $\pm$ 3,2	12,2	1,3
A135T	7906 $\pm$ 694	18890 $\pm$ 2092	0,0001	17,4 $\pm$ 1,3	40,5 $\pm$ 3,4	23,2	2,4
D136A	8054 $\pm$ 482	12166 $\pm$ 927	0,0001	20,4 $\pm$ 1,1	29,8 $\pm$ 1	9,4	1,5
D136N	5079 $\pm$ 248	9827 $\pm$ 630	0,0001	13 $\pm$ 0,8	24,2 $\pm$ 0,9	11,2	1,9
D136V	17164 $\pm$ 1203	47647 $\pm$ 3779	0,0001	42,2 $\pm$ 1,7	116,4 $\pm$ 5,5	74,2	2,8
V137A	22393 $\pm$ 1429	40016 $\pm$ 2785	0,0001	61,1 $\pm$ 4,6	106,6 $\pm$ 5,9	45,4	1,8
V137D	516 $\pm$ 80	4757 $\pm$ 618	0,0001	1,4 $\pm$ 0,2	13 $\pm$ 1,6	11,6	9,2
V137G	16515 $\pm$ 1170	36258 $\pm$ 1701	0,0001	45,9 $\pm$ 4,2	98,2 $\pm$ 5	52,4	2,2
V137I	12148 $\pm$ 597	21313 $\pm$ 987	0,0001	32,8 $\pm$ 1,6	57,4 $\pm$ 2,5	24,7	1,8
V137L	15359 $\pm$ 656	19794 $\pm$ 1475	0,0045	41,6 $\pm$ 2,1	53,3 $\pm$ 3,7	11,7	1,3
G138A	4768 $\pm$ 480	11112 $\pm$ 732	0,0001	14,4 $\pm$ 1,1	34,5 $\pm$ 1,5	20,1	2,3
N139H	29115 $\pm$ 2336	40678 $\pm$	0,0024	73,1 $\pm$ 5,4	101,2 $\pm$ 7,1	28,1	1,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		3158					
N139I	17180 $\pm$ 1455	26326 $\pm$ 1627	0,0001	51,8 $\pm$ 5,1	78,3 $\pm$ 4,5	26,4	1,5
N139K	33797 $\pm$ 2244	45090 $\pm$ 2667	0,0022	93,6 $\pm$ 5,8	127,4 $\pm$ 8,8	33,8	1,3
N139Y	19998 $\pm$ 1682	24303 $\pm$ 2079	0,0405	52,3 $\pm$ 3,8	64 $\pm$ 5,2	11,7	1,2
K140E	26053 $\pm$ 1925	46670 $\pm$ 2685	0,0001	72,6 $\pm$ 5,8	132,1 $\pm$ 9	59,5	1,8
K140I	15415 $\pm$ 1294	32440 $\pm$ 2092	0,0001	42,7 $\pm$ 3,3	92,1 $\pm$ 7,1	49,4	2,1
K140N	40575 $\pm$ 2928	54681 $\pm$ 3030	0,0013	113,8 $\pm$ 9,5	154,1 $\pm$ 11,1	40,3	1,4
K140Q	42995 $\pm$ 3236	59162 $\pm$ 3600	0,0009	123,2 $\pm$ 12,1	165,7 $\pm$ 9,7	42,5	1,4
K140R	50348 $\pm$ 3558	62820 $\pm$ 3401	0,0120	141,5 $\pm$ 12	180,9 $\pm$ 15	39,4	1,3
T141S	22602 $\pm$ 2254	34806 $\pm$ 2770	0,0018	63,8 $\pm$ 7,1	98,2 $\pm$ 9,1	34,4	1,5
A143E	7681 $\pm$ 439	11458 $\pm$ 884	0,0015	25,9 $\pm$ 1,5	37,3 $\pm$ 1,8	11,4	1,5
A143G	20419 $\pm$ 1260	36821 $\pm$ 2997	0,0001	67,8 $\pm$ 3,4	119,7 $\pm$ 5,9	51,9	1,8
G144A	20304 $\pm$ 1590	27268 $\pm$ 1039	0,0011	44,9 $\pm$ 3,6	60,4 $\pm$ 2,8	15,5	1,3
G144C	759 $\pm$ 69	2988 $\pm$ 262	0,0001	2,5 $\pm$ 0,2	9,5 $\pm$ 0,8	7,1	3,9
G144R	10574 $\pm$ 838	21406 $\pm$	0,0001	35,7 $\pm$ 2,8	73,4 $\pm$ 6,5	37,7	2,0

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		1764					
G144S	14190 $\pm$ 967	23153 $\pm$ 1847	0,0003	47,6 $\pm$ 2,4	78 $\pm$ 5,6	30,4	1,6
F145C	768 $\pm$ 54	11083 $\pm$ 678	0,0001	2,1 $\pm$ 0,2	27,8 $\pm$ 0,8	25,7	14,4
F145L	5455 $\pm$ 412	29794 $\pm$ 1799	0,0001	13,9 $\pm$ 0,8	75,7 $\pm$ 2,9	61,8	5,5
F145V	BLD	2359 $\pm$ 333	0,0001	N/A	5,7 $\pm$ 0,6	5,7	NC
F145Y	41985 $\pm$ 2942	51524 $\pm$ 2970	0,0147	108,1 $\pm$ 6,2	131,7 $\pm$ 5,1	23,5	1,2
P146A	15393 $\pm$ 1271	25029 $\pm$ 1628	0,0002	38,7 $\pm$ 2,5	64,1 $\pm$ 4,4	25,4	1,6
P146H	3220 $\pm$ 211	11903 $\pm$ 844	0,0001	8,5 $\pm$ 0,7	30,2 $\pm$ 2,1	21,8	3,7
P146L	9940 $\pm$ 899	14540 $\pm$ 903	0,0009	24,7 $\pm$ 1,8	37,1 $\pm$ 2,2	12,4	1,5
P146T	13711 $\pm$ 1154	24123 $\pm$ 2081	0,0004	33,6 $\pm$ 1,5	58,6 $\pm$ 2,4	25,0	1,8
G147A	BLD	1159 $\pm$ 74	0,0001	N/A	3 $\pm$ 0,2	3,0	NC
S148C	11927 $\pm$ 1020	19343 $\pm$ 919	0,0001	30,2 $\pm$ 2,2	49,5 $\pm$ 2	19,3	1,6
S148G	435 $\pm$ 55	4879 $\pm$ 263	0,0001	1,1 $\pm$ 0,1	12,9 $\pm$ 1	11,8	11,2
S148T	24827 $\pm$ 1221	30620 $\pm$ 813	0,0006	66,5 $\pm$ 3,8	82,4 $\pm$ 3,7	15,9	1,2
F149C	15198 $\pm$ 1188	19032 $\pm$ 1272	0,0301	47 $\pm$ 4,4	60,9 $\pm$ 6,4	13,9	1,3
G150E	18804 $\pm$ 1070	22710 $\pm$ 1059	0,0120	61,5 $\pm$ 6,6	73,8 $\pm$ 7	12,3	1,2
G150V	1080 $\pm$ 63	4639 $\pm$ 361	0,0001	2,9 $\pm$ 0,1	12,1 $\pm$ 0,7	9,2	4,3
Y151C	11271 $\pm$ 579	15859 $\pm$ 752	0,0001	32,4 $\pm$ 1,5	45,6 $\pm$ 2	13,2	1,4
Y151D	10673 $\pm$ 604	15196 $\pm$	0,0006	29,3 $\pm$ 1,7	40,8 $\pm$ 2,2	11,5	1,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		1025					
Y151S	30047 ± 1943	37527 ± 2003	0,0067	84,8 ± 4,2	107 ± 4,9	22,2	1,3
Y152F	18675 ± 907	23612 ± 1095	0,0013	45,4 ± 2,6	56,8 ± 2,7	11,4	1,3
Y152S	9917 ± 917	16642 ± 1218	0,0002	27,1 ± 1,7	46,7 ± 2,6	19,6	1,7
D153A	22606 ± 1445	30854 ± 1997	0,0028	60,1 ± 2,4	81,6 ± 2,3	21,6	1,4
D153H	23578 ± 1741	31052 ± 1774	0,0030	60,5 ± 2,2	81 ± 2,1	20,5	1,3
D153N	29386 ± 1518	39338 ± 1551	0,0001	65,6 ± 2,8	89,7 ± 4,4	24,1	1,3
D153V	7357 ± 1139	16301 ± 766	0,0001	17,4 ± 2	42,4 ± 1,6	25,0	2,2
D153Y	12609 ± 1299	22535 ± 1174	0,0001	29,1 ± 3,1	52,4 ± 2,8	23,3	1,8
A156G	17406 ± 1187	23415 ± 1710	0,0033	46,7 ± 2,7	63,6 ± 4,3	16,9	1,4
Q157E	28269 ± 1306	37204 ± 2126	0,0007	77,4 ± 4,1	101,5 ± 6,1	24,1	1,3
Q157K	9815 ± 1083	31331 ± 2428	0,0001	24,1 ± 1,8	79,7 ± 5	55,6	3,2
Q157L	5734 ± 700	28942 ± 2013	0,0001	14,3 ± 1,5	74,4 ± 4,3	60,2	5,1
Q157P	3887 ± 487	20888 ± 1527	0,0001	9 ± 1	49,6 ± 3,4	40,6	5,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
T158A	14835 $\pm$ 1107	25678 $\pm$ 1673	0,0001	38,6 $\pm$ 2,5	67,3 $\pm$ 3,1	28,7	1,7
T158I	17360 $\pm$ 1159	24097 $\pm$ 1695	0,0042	49 $\pm$ 2,7	67,8 $\pm$ 3,4	18,8	1,4
T158N	1906 $\pm$ 106	5991 $\pm$ 499	0,0001	5,4 $\pm$ 0,2	18,2 $\pm$ 2	12,8	3,1
T158S	31043 $\pm$ 2073	39060 $\pm$ 2937	0,0169	79,3 $\pm$ 4	99,1 $\pm$ 5,6	19,8	1,3
F159I	21543 $\pm$ 1754	29402 $\pm$ 1960	0,0057	64,7 $\pm$ 3,5	89,3 $\pm$ 4,2	24,6	1,4
F159L	22840 $\pm$ 1245	31357 $\pm$ 1408	0,0001	75,6 $\pm$ 8,4	103,6 $\pm$ 10,7	28,0	1,4
F159V	16474 $\pm$ 1048	26241 $\pm$ 1907	0,0001	50,9 $\pm$ 2,9	80,7 $\pm$ 4,8	29,8	1,6
F159Y	2573 $\pm$ 301	10052 $\pm$ 825	0,0001	7,7 $\pm$ 0,7	30,1 $\pm$ 1,7	22,4	3,9
A160G	13634 $\pm$ 2705	19647 $\pm$ 3137	0,0017	35,1 $\pm$ 3,7	54,1 $\pm$ 5,3	19,0	1,4
A160S	18308 $\pm$ 685	27775 $\pm$ 1478	0,0001	56 $\pm$ 3,1	85,9 $\pm$ 6,3	29,9	1,5
A160T	20193 $\pm$ 1713	29082 $\pm$ 1980	0,0001	59,6 $\pm$ 3,5	90,9 $\pm$ 8,1	31,3	1,4
A160V	15511 $\pm$ 1847	22124 $\pm$ 1885	0,0013	44,1 $\pm$ 2,7	66 $\pm$ 4,8	21,9	1,4
D161H	21949 $\pm$ 2587	26457 $\pm$ 2512	0,0026	61,5 $\pm$ 2,9	77 $\pm$ 3,8	15,5	1,2
D161N	19553 $\pm$ 2838	24298 $\pm$ 3201	0,0062	54,5 $\pm$ 4,3	68,7 $\pm$ 4,9	14,1	1,2

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
D161V	13728 $\pm$ 1344	19117 $\pm$ 2241	0,0057	43,7 $\pm$ 1,7	59,7 $\pm$ 2,7	16,0	1,4
D161Y	11060 $\pm$ 1571	21231 $\pm$ 2136	0,0001	31 $\pm$ 2,5	63,1 $\pm$ 4,6	32,1	1,9
W162S	653 $\pm$ 38	3019 $\pm$ 210	0,0001	2,6 $\pm$ 0,2	11,8 $\pm$ 0,8	9,2	4,6
V164A	6491 $\pm$ 691	8468 $\pm$ 832	0,0147	24,5 $\pm$ 1,8	32 $\pm$ 2,2	7,5	1,3
V164I	12164 $\pm$ 1271	23219 $\pm$ 2640	0,0003	45,1 $\pm$ 3,4	87,1 $\pm$ 8,2	41,9	1,9
V164L	22055 $\pm$ 1619	36486 $\pm$ 1952	0,0001	51,2 $\pm$ 3,8	86,2 $\pm$ 5,2	35,0	1,7
D165A	271 $\pm$ 30	1397 $\pm$ 86	0,0001	1 $\pm$ 0,1	5,4 $\pm$ 0,3	4,4	5,2
D165E	1442 $\pm$ 43	6279 $\pm$ 288	0,0001	5,4 $\pm$ 0,2	23,8 $\pm$ 1,6	18,4	4,4
L166M	15603 $\pm$ 1630	27922 $\pm$ 1578	0,0001	55,2 $\pm$ 4,5	104 $\pm$ 7,3	48,8	1,8
L166Q	5656 $\pm$ 325	14720 $\pm$ 616	0,0001	18,4 $\pm$ 1,2	47,6 $\pm$ 1,9	29,2	2,6
L167I	14763 $\pm$ 942	22948 $\pm$ 1321	0,0001	46,8 $\pm$ 2,2	72,9 $\pm$ 2,7	26,1	1,6
F169C	6861 $\pm$ 977	16396 $\pm$ 1516	0,0001	18,1 $\pm$ 2	44,9 $\pm$ 2,3	26,9	2,4
F169L	15588 $\pm$ 1463	26527 $\pm$ 1806	0,0001	47,8 $\pm$ 2,9	82,3 $\pm$ 3,2	34,5	1,7
F169V	2870 $\pm$ 239	16145 $\pm$ 1680	0,0001	10,2 $\pm$ 0,9	53 $\pm$ 2,1	42,8	5,6
F169Y	14358 $\pm$ 1768	23459 $\pm$ 2391	0,0003	45,3 $\pm$ 2,8	75,5 $\pm$ 3,6	30,2	1,6
G171A	19081 $\pm$ 1801	27514 $\pm$	0,0030	57,6 $\pm$ 2,8	84 $\pm$ 5,7	26,4	1,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		2486					
G171V	856 ± 62	3111 ± 411	0,0001	2,8 ± 0,2	9,2 ± 0,9	6,4	3,6
Y173C	17669 ± 1240	27924 ± 1225	0,0001	51,1 ± 3,6	80,5 ± 3,3	29,3	1,6
Y173F	26479 ± 1523	33158 ± 657	0,0004	76,5 ± 4,2	97,7 ± 4,7	21,2	1,3
Y173H	21234 ± 879	27455 ± 1147	0,0002	61,9 ± 3,4	80,2 ± 4,6	18,3	1,3
Y173S	21751 ± 1625	26270 ± 994	0,0007	61,4 ± 3,3	76,2 ± 3,3	14,8	1,2
D175G	23065 ± 2315	28273 ± 1968	0,0128	74,7 ± 6,7	92,8 ± 6,2	18,1	1,2
D175H	18529 ± 1174	26201 ± 994	0,0001	60,7 ± 3,4	87,1 ± 3,9	26,4	1,4
D175V	10430 ± 915	16384 ± 1039	0,0001	33,7 ± 2,2	53,5 ± 2,5	19,7	1,6
D175Y	8991 ± 838	15923 ± 778	0,0001	29,4 ± 2,4	52,3 ± 1,9	22,9	1,8
S176C	20097 ± 1126	24777 ± 960	0,0067	63,3 ± 3,9	79,5 ± 5,1	16,2	1,2
S176R	22675 ± 886	30159 ± 1226	0,0001	66,3 ± 2	88,3 ± 3,3	22,0	1,3
L177F	15605 ± 911	28893 ± 1210	0,0001	45,3 ± 2,1	84 ± 2,3	38,7	1,9
L177M	23730 ± 946	33080 ± 829	0,0001	69,5 ± 2,3	97,4 ± 2,7	27,9	1,4
L177S	17445 ± 533	29868 ± 1909	0,0001	51,4 ± 1,7	87,2 ± 4,5	35,9	1,7
L177V	23616 ± 1282	31347 ± 1132	0,0001	68,9 ± 3,2	91,8 ± 2,8	22,9	1,3
L177W	17321 ± 1025	30075 ± 867	0,0001	50,5 ± 2,6	88,2 ± 2	37,6	1,7

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	p-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
E178A	23910 $\pm$ 1511	29125 $\pm$ 2326	0,0481	70,3 $\pm$ 4,9	84,8 $\pm$ 6,8	14,5	1,2
E178G	17470 $\pm$ 2323	26566 $\pm$ 4263	0,0219	43,1 $\pm$ 4,7	61,7 $\pm$ 6,4	18,6	1,5
E178K	25584 $\pm$ 1225	31222 $\pm$ 1660	0,0077	74,5 $\pm$ 3,4	90,9 $\pm$ 4,8	16,4	1,2
E178Q	23272 $\pm$ 1501	29671 $\pm$ 1733	0,0062	68,1 $\pm$ 4,5	86,4 $\pm$ 5	18,3	1,3
L180M	35987 $\pm$ 2266	47587 $\pm$ 2132	0,0002	93,4 $\pm$ 6,6	122,9 $\pm$ 5,5	29,5	1,3
L180S	5625 $\pm$ 604	18335 $\pm$ 964	0,0001	15,4 $\pm$ 1,5	50,9 $\pm$ 2,3	35,5	3,3
A181P	10948 $\pm$ 725	21274 $\pm$ 1279	0,0001	31,7 $\pm$ 2	61,5 $\pm$ 3,3	29,8	1,9
A181T	17946 $\pm$ 1002	24490 $\pm$ 1576	0,0012	52,1 $\pm$ 2,7	71,3 $\pm$ 4,6	19,2	1,4
A181V	26667 $\pm$ 1945	32358 $\pm$ 2863	0,0339	79,1 $\pm$ 3,5	93,2 $\pm$ 5,3	14,2	1,2
D182A	33673 $\pm$ 2886	44436 $\pm$ 3828	0,0096	101,5 $\pm$ 5,7	133,3 $\pm$ 8,2	31,8	1,3
D182E	28082 $\pm$ 2023	38956 $\pm$ 2806	0,0011	84,8 $\pm$ 4	117,1 $\pm$ 4,5	32,3	1,4
D182V	26881 $\pm$ 2166	42107 $\pm$ 3524	0,0005	80,2 $\pm$ 4,2	124,8 $\pm$ 6,9	44,7	1,6
D182Y	28377 $\pm$ 2226	39247 $\pm$ 3250	0,0062	84,7 $\pm$ 4,1	116,5 $\pm$ 6,4	31,9	1,4
Y184F	26088 $\pm$ 1334	36815 $\pm$	0,0002	77,9 $\pm$ 4,4	109,7 $\pm$ 5,8	31,8	1,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		2009					
Y184H	10980 $\pm$ 867	17894 $\pm$ 1145	0,0001	30,2 $\pm$ 2,9	48,6 $\pm$ 3,5	18,4	1,6
Y184S	5213 $\pm$ 371	13965 $\pm$ 799	0,0001	15,4 $\pm$ 1	40,6 $\pm$ 1,6	25,2	2,7
K185M	33484 $\pm$ 2151	44387 $\pm$ 2696	0,0014	75,1 $\pm$ 4,6	102,9 $\pm$ 9	27,8	1,3
K185N	833 $\pm$ 38	10540 $\pm$ 618	0,0001	1,9 $\pm$ 0,1	24,4 $\pm$ 1,9	22,5	12,7
K185Q	14992 $\pm$ 947	25543 $\pm$ 1463	0,0001	43,6 $\pm$ 2,2	74,5 $\pm$ 2,9	30,9	1,7
K185T	32028 $\pm$ 1167	39805 $\pm$ 2259	0,0024	73,6 $\pm$ 4,4	92,6 $\pm$ 7,8	19,0	1,2
H186D	26924 $\pm$ 2047	34055 $\pm$ 1657	0,0067	60 $\pm$ 4,1	78,2 $\pm$ 5,2	18,2	1,3
H186L	31615 $\pm$ 1833	42145 $\pm$ 2540	0,0009	70,4 $\pm$ 3,4	97,5 $\pm$ 8,2	27,1	1,3
H186N	28175 $\pm$ 1462	39509 $\pm$ 1885	0,0001	63,5 $\pm$ 3,1	90,3 $\pm$ 5,8	26,8	1,4
H186Q	28845 $\pm$ 2365	38865 $\pm$ 2966	0,0120	76,9 $\pm$ 4,3	105,3 $\pm$ 7	28,5	1,4
H186Y	37644 $\pm$ 2421	53613 $\pm$ 2581	0,0001	83,8 $\pm$ 4,5	123,6 $\pm$ 8,9	39,8	1,4
M187L	1924 $\pm$ 64	12810 $\pm$ 929	0,0001	5,3 $\pm$ 0,2	34,5 $\pm$ 1,9	29,2	6,7
S188A	22589 $\pm$ 1833	32197 $\pm$ 2515	0,0072	60,6 $\pm$ 4	86,3 $\pm$ 4,9	25,7	1,4
S188C	18465 $\pm$ 1552	25569 $\pm$ 2083	0,0033	50,1 $\pm$ 3,7	68,6 $\pm$ 4,3	18,5	1,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
S188F	7746 $\pm$ 839	21273 $\pm$ 1477	0,0001	20,7 $\pm$ 2	57,1 $\pm$ 2,8	36,4	2,8
S188P	BLD	1159 $\pm$ 61	0,0001	N/A	3,2 $\pm$ 0,2	3,2	NC
S188T	17041 $\pm$ 1389	26198 $\pm$ 2461	0,0004	45,4 $\pm$ 2,5	69,5 $\pm$ 4,5	24,0	1,5
S188Y	12244 $\pm$ 1167	23849 $\pm$ 1725	0,0001	32,6 $\pm$ 2,6	64,1 $\pm$ 3,5	31,5	2,0
L189S	23204 $\pm$ 1213	29510 $\pm$ 1181	0,0007	72,6 $\pm$ 3,1	92,7 $\pm$ 3,2	20,1	1,3
L189V	25544 $\pm$ 1758	32031 $\pm$ 1633	0,0049	79,9 $\pm$ 5,1	100,1 $\pm$ 3,9	20,2	1,3
A190D	7141 $\pm$ 423	15887 $\pm$ 1308	0,0001	22,1 $\pm$ 1	49 $\pm$ 3,4	26,9	2,2
A190G	24299 $\pm$ 2173	34126 $\pm$ 2992	0,0030	70,5 $\pm$ 7,3	97,9 $\pm$ 9,8	27,4	1,4
A190S	27316 $\pm$ 1369	35787 $\pm$ 2235	0,0026	84,5 $\pm$ 3,2	110,6 $\pm$ 5,5	26,1	1,3
A190T	8600 $\pm$ 733	18373 $\pm$ 795	0,0001	26,3 $\pm$ 2	57 $\pm$ 1,9	30,7	2,1
A190V	12542 $\pm$ 1642	27078 $\pm$ 2910	0,0001	36,8 $\pm$ 5,1	77,9 $\pm$ 9,5	41,2	2,2
L191M	19968 $\pm$ 2010	34977 $\pm$ 3072	0,0001	58,4 $\pm$ 6,6	100,2 $\pm$ 9,8	41,7	1,8
L191V	24068 $\pm$ 1533	37342 $\pm$ 2569	0,0001	71,1 $\pm$ 4,7	110,2 $\pm$ 7,9	39,1	1,6
N192D	9035 $\pm$ 886	28923 $\pm$ 1892	0,0001	25,9 $\pm$ 3	81,5 $\pm$ 6,7	55,6	3,2

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
N192H	3103 ± 402	8765 ± 935	0,0001	8,6 ± 1,1	24,9 ± 3	16,4	2,8
N192K	8005 ± 776	22845 ± 1943	0,0001	26,3 ± 1,7	76,8 ± 5,6	50,5	2,9
N192S	2470 ± 217	4712 ± 843	0,0003	8,3 ± 0,6	15 ± 1,9	6,6	1,9
N192T	3756 ± 319	8326 ± 1268	0,0001	10,1 ± 0,7	23,5 ± 4	13,4	2,2
R193G	20819 ± 1615	32498 ± 2580	0,0009	64,7 ± 4,1	102,7 ± 7,8	38,0	1,6
R193M	27533 ± 2087	34818 ± 2049	0,0077	68,2 ± 2,7	89,4 ± 5,4	21,2	1,3
R193T	27863 ± 1953	38519 ± 2880	0,0053	70,7 ± 3,6	99,1 ± 7,6	28,4	1,4
R193W	10407 ± 919	21063 ± 1562	0,0001	32 ± 2,4	66,6 ± 4,6	34,6	2,0
T194N	753 ± 80	5923 ± 816	0,0001	2,2 ± 0,2	17,3 ± 2,2	15,1	7,9
T194P	951 ± 71	8134 ± 602	0,0001	2,6 ± 0,3	21,2 ± 1,6	18,6	8,6
T194S	27831 ± 2308	44208 ± 2889	0,0001	69,5 ± 3,9	112,1 ± 6,2	42,6	1,6
G195C	8165 ± 500	13240 ± 568	0,0001	24,6 ± 2,4	39,6 ± 3	15,0	1,6
G195R	15572 ± 893	30415 ± 1008	0,0001	46 ± 3,5	89,4 ± 4,8	43,4	2,0
G195S	20112 ± 883	25947 ± 1235	0,0001	60,5 ± 5	78 ± 6,6	17,5	1,3
R196I	12764 ± 1241	25303 ± 3386	0,0003	30,6 ± 1,8	59,6 ± 5	29,0	2,0
R196K	27718 ± 2086	38090 ± 2117	0,0009	69,8 ± 2,9	97,6 ± 3,2	27,8	1,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
S197C	4181 $\pm$ 151	7035 $\pm$ 598	0,0002	11,7 $\pm$ 0,8	18,3 $\pm$ 1	6,5	1,7
S197G	27255 $\pm$ 1639	33018 $\pm$ 1986	0,0249	72,3 $\pm$ 2,1	88,4 $\pm$ 3,7	16,1	1,2
S197I	9277 $\pm$ 581	18272 $\pm$ 1006	0,0001	25,2 $\pm$ 1,3	49,5 $\pm$ 2,1	24,3	2,0
S197N	23664 $\pm$ 1103	30051 $\pm$ 1440	0,0006	56,9 $\pm$ 2,5	72,1 $\pm$ 3,3	15,2	1,3
S197T	24022 $\pm$ 1698	33425 $\pm$ 1713	0,0001	57,6 $\pm$ 3,9	79,9 $\pm$ 3,6	22,3	1,4
I198M	29416 $\pm$ 1526	41174 $\pm$ 2420	0,0002	82,3 $\pm$ 6,7	113,7 $\pm$ 8	31,4	1,4
I198S	1296 $\pm$ 63	8455 $\pm$ 513	0,0001	3,6 $\pm$ 0,3	22,8 $\pm$ 1,3	19,2	6,5
V199E	5470 $\pm$ 293	15458 $\pm$ 855	0,0001	15,2 $\pm$ 1,1	41,5 $\pm$ 1,9	26,2	2,8
V199L	23090 $\pm$ 1117	41654 $\pm$ 2281	0,0001	64,4 $\pm$ 4,6	113,2 $\pm$ 6,6	48,8	1,8
Y200N	3364 $\pm$ 193	17117 $\pm$ 1368	0,0001	9,5 $\pm$ 0,8	46,8 $\pm$ 3,5	37,3	5,1
Y200S	514 $\pm$ 47	8573 $\pm$ 601	0,0001	1,4 $\pm$ 0,1	24,4 $\pm$ 1,5	22,9	16,7
S201A	37974 $\pm$ 2291	47325 $\pm$ 1754	0,0024	90,6 $\pm$ 5	113,1 $\pm$ 3,3	22,5	1,3
S201C	10947 $\pm$ 594	23033 $\pm$ 1510	0,0001	33,3 $\pm$ 2	71,2 $\pm$ 6	37,9	2,1
S201T	21522 $\pm$ 1510	43648 $\pm$ 2695	0,0001	60,5 $\pm$ 3,4	122,5 $\pm$ 4,4	62,0	2,0
E203A	2061 $\pm$ 101	4400 $\pm$ 185	0,0001	8,2 $\pm$ 0,5	17,3 $\pm$ 0,8	9,1	2,1
E203G	12576 $\pm$ 575	21197 $\pm$ 865	0,0001	48,9 $\pm$ 1,9	83,7 $\pm$ 4,4	34,8	1,7

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
E203Q	612 $\pm$ 36	2639 $\pm$ 161	0,0001	1,9 $\pm$ 0,1	8,2 $\pm$ 0,7	6,3	4,3
W204S	355 $\pm$ 31	7926 $\pm$ 612	0,0001	1,4 $\pm$ 0,1	30,8 $\pm$ 2,2	29,4	22,3
L206F	17666 $\pm$ 1621	30374 $\pm$ 2385	0,0001	62,9 $\pm$ 3,5	111,6 $\pm$ 7,6	48,7	1,7
L206H	8805 $\pm$ 1133	11278 $\pm$ 619	0,0011	26,9 $\pm$ 3,5	34,2 $\pm$ 1,8	7,4	1,3
L206I	7337 $\pm$ 1182	18864 $\pm$ 2437	0,0002	25 $\pm$ 3,2	66,7 $\pm$ 7,2	41,7	2,6
L206R	3629 $\pm$ 311	4495 $\pm$ 188	0,0104	12,7 $\pm$ 1,1	15,8 $\pm$ 0,8	3,1	1,2
L206V	16753 $\pm$ 1106	30218 $\pm$ 1706	0,0001	61,1 $\pm$ 2,7	113,7 $\pm$ 7,9	52,6	1,8
Y207F	1499 $\pm$ 68	3459 $\pm$ 412	0,0001	4,8 $\pm$ 0,2	10,2 $\pm$ 0,9	5,4	2,3
M208 K	1899 $\pm$ 80	14453 $\pm$ 1319	0,0001	6,6 $\pm$ 0,3	48,4 $\pm$ 3,1	41,9	7,6
W209 C	11982 $\pm$ 1623	18442 $\pm$ 991	0,0001	33,3 $\pm$ 4,1	52,8 $\pm$ 4,1	19,5	1,5
W209 G	27639 $\pm$ 2262	35592 $\pm$ 1340	0,0005	77,9 $\pm$ 6,3	101,9 $\pm$ 6,7	24,0	1,3
P210H	20611 $\pm$ 1077	32983 $\pm$ 1037	0,0001	63,4 $\pm$ 2,6	102,9 $\pm$ 4	39,5	1,6
P210T	17748 $\pm$ 2301	21988 $\pm$ 829	0,0077	53,5 $\pm$ 6	69,5 $\pm$ 3,7	16,0	1,2
F211C	15289 $\pm$ 1161	22737 $\pm$ 1182	0,0001	44,4 $\pm$ 3,3	65,9 $\pm$ 3,1	21,4	1,5
F211L	27936 $\pm$ 2981	44713 $\pm$ 1823	0,0001	65 $\pm$ 5,8	106,5 $\pm$ 3,4	41,5	1,6
F211S	22923 $\pm$ 1035	34359 $\pm$ 1783	0,0001	68 $\pm$ 4,4	100,9 $\pm$ 5,9	32,9	1,5

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
F211V	24843 $\pm$ 2001	35355 $\pm$ 1742	0,0003	72,7 $\pm$ 5,9	103,8 $\pm$ 5,7	31,1	1,4
F211Y	28160 $\pm$ 2206	35233 $\pm$ 1670	0,0049	83,4 $\pm$ 7,5	104,3 $\pm$ 6,5	20,9	1,3
Q212H	32993 $\pm$ 2051	40381 $\pm$ 2380	0,0049	87,6 $\pm$ 4,3	108,6 $\pm$ 6	21,0	1,2
Q212P	14401 $\pm$ 1189	19918 $\pm$ 903	0,0003	37,1 $\pm$ 3,5	53,1 $\pm$ 3,7	15,9	1,4
K213E	16620 $\pm$ 1446	20792 $\pm$ 1647	0,0096	37,7 $\pm$ 1,9	48,1 $\pm$ 2,8	10,4	1,3
K213Q	20448 $\pm$ 1811	26374 $\pm$ 2372	0,0033	47,1 $\pm$ 2,8	60,8 $\pm$ 4	13,7	1,3
P214A	18022 $\pm$ 1147	36961 $\pm$ 1888	0,0001	54,1 $\pm$ 4,3	110,2 $\pm$ 6,9	56,1	2,1
P214H	1652 $\pm$ 116	16179 $\pm$ 1128	0,0001	4,8 $\pm$ 0,4	46,9 $\pm$ 4	42,1	9,8
P214R	25368 $\pm$ 1515	46719 $\pm$ 2717	0,0001	74,9 $\pm$ 4,7	137,3 $\pm$ 7,8	62,4	1,8
P214T	14899 $\pm$ 1328	36244 $\pm$ 2498	0,0001	43,4 $\pm$ 4,5	103,9 $\pm$ 8,4	60,5	2,4
N215H	7453 $\pm$ 631	18621 $\pm$ 1170	0,0001	22,2 $\pm$ 2,2	55,6 $\pm$ 4,2	33,3	2,5
N215K	10660 $\pm$ 1166	20220 $\pm$ 1700	0,0001	31,6 $\pm$ 2,4	61,4 $\pm$ 3,3	29,7	1,9
N215T	5392 $\pm$ 425	13007 $\pm$ 910	0,0001	16,6 $\pm$ 1	40 $\pm$ 1,7	23,4	2,4
N215Y	2599 $\pm$ 259	12737 $\pm$ 1218	0,0001	7,4 $\pm$ 0,6	36,2 $\pm$ 2,8	28,8	4,9

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
Y216F	30024 $\pm$ 2106	37273 $\pm$ 1708	0,0026	94,3 $\pm$ 6,3	118,9 $\pm$ 6,6	24,6	1,2
Y216H	17014 $\pm$ 764	27689 $\pm$ 1530	0,0001	53,3 $\pm$ 1,9	86,7 $\pm$ 4,1	33,4	1,6
Y216N	2280 $\pm$ 162	19311 $\pm$ 1513	0,0001	7 $\pm$ 0,6	56,2 $\pm$ 3	49,2	8,5
T217A	18943 $\pm$ 1372	26939 $\pm$ 2043	0,0026	57,8 $\pm$ 3,9	81,4 $\pm$ 5,2	23,7	1,4
T217I	16049 $\pm$ 1284	23470 $\pm$ 1933	0,0026	48,1 $\pm$ 3,2	70,4 $\pm$ 4,8	22,3	1,5
T217K	23428 $\pm$ 1823	33844 $\pm$ 2556	0,0024	71 $\pm$ 4,9	101,9 $\pm$ 6,3	30,9	1,4
T217P	16181 $\pm$ 1175	22379 $\pm$ 1763	0,0120	49,2 $\pm$ 3,4	67,2 $\pm$ 4,1	18,0	1,4
T217R	17019 $\pm$ 1476	25272 $\pm$ 1907	0,0013	51 $\pm$ 3,8	75,7 $\pm$ 4,5	24,8	1,5
T217S	22763 $\pm$ 1515	30767 $\pm$ 1213	0,0001	71,8 $\pm$ 4,6	98,3 $\pm$ 5,3	26,5	1,4
E218A	25638 $\pm$ 2941	39175 $\pm$ 3493	0,0022	76 $\pm$ 7,5	116,7 $\pm$ 8,1	40,7	1,5
E218D	33776 $\pm$ 2840	43841 $\pm$ 3581	0,0072	93,6 $\pm$ 8,3	122,7 $\pm$ 11,5	29,1	1,3
E218G	7563 $\pm$ 677	26769 $\pm$ 3204	0,0001	19,9 $\pm$ 1,3	68 $\pm$ 4,3	48,2	3,5
E218K	12974 $\pm$ 1017	27016 $\pm$ 2228	0,0001	39,3 $\pm$ 2,8	82,1 $\pm$ 6	42,8	2,1

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
E218Q	30758 $\pm$ 2592	42487 $\pm$ 3621	0,0169	92,7 $\pm$ 7	128 $\pm$ 9,5	35,3	1,4
E218V	26041 $\pm$ 1888	36278 $\pm$ 2419	0,0013	71,4 $\pm$ 5,3	101,7 $\pm$ 8,6	30,3	1,4
I219F	5506 $\pm$ 561	29184 $\pm$ 2616	0,0001	14,9 $\pm$ 1,5	80,6 $\pm$ 7,3	65,6	5,3
I219M	8627 $\pm$ 769	26166 $\pm$ 1736	0,0001	23,6 $\pm$ 2,1	71,5 $\pm$ 4,3	47,9	3,0
I219S	154 $\pm$ 20	3592 $\pm$ 274	0,0001	0,4 $\pm$ 0,1	10,3 $\pm$ 1,1	9,8	23,3
R220L	18399 $\pm$ 1213	27014 $\pm$ 1455	0,0001	49,7 $\pm$ 2,9	73,7 $\pm$ 3,6	24,0	1,5
Q221E	30425 $\pm$ 2264	37571 $\pm$ 2598	0,0360	86,7 $\pm$ 6,1	109,5 $\pm$ 8,8	22,8	1,2
Q221H	31494 $\pm$ 2714	40085 $\pm$ 3310	0,0111	87,8 $\pm$ 6,6	113,5 $\pm$ 8,3	25,7	1,3
Q221K	33217 $\pm$ 2944	42352 $\pm$ 3561	0,0319	93,5 $\pm$ 7,4	122,5 $\pm$ 10,4	29,0	1,3
Q221L	31279 $\pm$ 2821	39379 $\pm$ 3245	0,0158	87,6 $\pm$ 7	112,4 $\pm$ 8,8	24,9	1,3
Q221R	29462 $\pm$ 2455	38738 $\pm$ 3284	0,0283	82,1 $\pm$ 5,8	110,5 $\pm$ 8,7	28,4	1,3
Y222C	21231 $\pm$ 1470	32597 $\pm$ 1888	0,0001	52,6 $\pm$ 2,9	83,5 $\pm$ 6,1	30,9	1,5
Y222D	1393 $\pm$ 93	12177 $\pm$ 1005	0,0001	3,9 $\pm$ 0,2	34,5 $\pm$ 2,5	30,6	8,7
Y222H	31229 $\pm$ 1985	41680 $\pm$	0,0020	87,2 $\pm$ 4,4	118,6 $\pm$ 6,8	31,4	1,3

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		2577					
Y222N	25948 ± 1953	37634 ± 2615	0,0007	72,1 ± 4,4	107,8 ± 7,2	35,6	1,5
Y222S	22757 ± 1745	35534 ± 2237	0,0001	63,4 ± 4,1	101,2 ± 6,1	37,9	1,6
N224H	26013 ± 2235	42176 ± 3315	0,0006	64,6 ± 5,1	109,2 ± 10,4	44,6	1,6
R227G	1392 ± 71	5084 ± 651	0,0001	3,4 ± 0,1	11,9 ± 1,3	8,5	3,7
N228H	23110 ± 1663	37026 ± 2206	0,0001	56,1 ± 3,7	90,8 ± 5,2	34,7	1,6
N228I	42680 ± 3934	65879 ± 4049	0,0002	102 ± 7,8	158,6 ± 6,1	56,6	1,5
N228T	47321 ± 3640	57308 ± 3851	0,0405	122,7 ± 8,2	149,8 ± 8,1	27,1	1,2
F229I	26139 ± 2203	31786 ± 1919	0,0301	63,2 ± 4,6	77,3 ± 3,6	14,1	1,2
F229S	55992 ± 4881	67601 ± 4129	0,0360	134 ± 9,1	163,4 ± 7,6	29,4	1,2
F229Y	45676 ± 3431	56301 ± 4108	0,0319	110,8 ± 6,6	135,1 ± 7,9	24,3	1,2
A230D	19022 ± 1950	25008 ± 2188	0,0283	62,5 ± 4,5	84 ± 4,8	21,5	1,3
A230G	34550 ± 3372	51722 ± 3294	0,0008	123,1 ± 9,6	189 ± 9,5	65,9	1,5
A230P	18686 ± 1606	27571 ± 2579	0,0072	63,2 ± 4,9	92,7 ± 7,3	29,5	1,5

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal А	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal А (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal А (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal А (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal А (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
A230V	30702 $\pm$ 2050	40168 $\pm$ 2422	0,0039	81,3 $\pm$ 4,2	106,6 $\pm$ 3,6	25,3	1,3
I232L	1031 $\pm$ 81	7224 $\pm$ 945	0,0001	2,7 $\pm$ 0,2	17,5 $\pm$ 1,6	14,9	7,0
I232M	15493 $\pm$ 1384	41190 $\pm$ 2297	0,0001	38,6 $\pm$ 2,2	109,4 $\pm$ 8,9	70,8	2,7
I232V	44901 $\pm$ 3412	63373 $\pm$ 3592	0,0003	113,8 $\pm$ 5,7	162,7 $\pm$ 7,7	48,9	1,4
D233A	23075 $\pm$ 1494	33219 $\pm$ 2019	0,0002	59,1 $\pm$ 3,1	86,1 $\pm$ 5,7	27,0	1,4
D233E	17676 $\pm$ 758	23493 $\pm$ 924	0,0001	51 $\pm$ 2,4	67,3 $\pm$ 2,5	16,4	1,3
D233G	15091 $\pm$ 776	21651 $\pm$ 773	0,0001	41,5 $\pm$ 1,9	60 $\pm$ 2,4	18,6	1,4
D233V	14655 $\pm$ 833	22394 $\pm$ 944	0,0001	42,1 $\pm$ 2,3	64,1 $\pm$ 2,5	22,0	1,5
S235A	1594 $\pm$ 58	10500 $\pm$ 653	0,0001	4,4 $\pm$ 0,1	28,1 $\pm$ 1,1	23,7	6,6
S235T	630 $\pm$ 54	4696 $\pm$ 235	0,0001	1,8 $\pm$ 0,1	13,4 $\pm$ 0,7	11,6	7,5
K237I	27059 $\pm$ 1342	40071 $\pm$ 1794	0,0001	79,4 $\pm$ 2,6	119 $\pm$ 5	39,6	1,5
S238C	4369 $\pm$ 302	13891 $\pm$ 677	0,0001	12,6 $\pm$ 0,9	39 $\pm$ 1,3	26,4	3,2
S238I	1456 $\pm$ 58	11704 $\pm$ 556	0,0001	4,3 $\pm$ 0,3	33,8 $\pm$ 1,9	29,5	8,0
S238T	22557 $\pm$ 1256	32589 $\pm$ 1426	0,0001	64,7 $\pm$ 4	93,7 $\pm$ 4,6	29,0	1,4
I239L	15008 $\pm$ 905	26331 $\pm$ 1039	0,0001	42,7 $\pm$ 2,5	75,4 $\pm$ 3,3	32,7	1,8
K240E	34180 $\pm$ 2424	41878 $\pm$ 3056	0,0455	105,2 $\pm$ 5,1	130,6 $\pm$ 7,9	25,4	1,2
K240M	20450 $\pm$ 2148	32367 $\pm$ 2715	0,0010	62,4 $\pm$ 5,2	99,6 $\pm$ 6,2	37,2	1,6

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	p-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
K240R	15131 $\pm$ 1420	22482 $\pm$ 1791	0,0030	46,8 $\pm$ 3,7	70,8 $\pm$ 5,5	23,9	1,5
S241C	19490 $\pm$ 1584	24585 $\pm$ 1839	0,0283	60,5 $\pm$ 4,1	75,9 $\pm$ 4	15,5	1,3
S241I	18643 $\pm$ 1223	39204 $\pm$ 2588	0,0001	53,8 $\pm$ 2,4	113,8 $\pm$ 5,7	60,0	2,1
S241T	29172 $\pm$ 2586	38406 $\pm$ 3223	0,0057	82,6 $\pm$ 4,4	108,9 $\pm$ 5,2	26,2	1,3
I242L	20179 $\pm$ 1224	33317 $\pm$ 2686	0,0001	58,5 $\pm$ 2,7	96,2 $\pm$ 5,7	37,7	1,7
I242M	2184 $\pm$ 180	4826 $\pm$ 337	0,0001	6,4 $\pm$ 0,5	13,9 $\pm$ 0,9	7,5	2,2
I242S	1533 $\pm$ 62	15351 $\pm$ 937	0,0001	4,8 $\pm$ 0,5	44,9 $\pm$ 2,5	40,1	10,0
L243M	24772 $\pm$ 1493	36055 $\pm$ 2526	0,0004	72,7 $\pm$ 3,7	104,7 $\pm$ 5,3	31,9	1,5
L243S	7839 $\pm$ 489	21312 $\pm$ 1381	0,0001	23,6 $\pm$ 1,8	61,7 $\pm$ 2,9	38,1	2,7
L243V	23758 $\pm$ 1553	32500 $\pm$ 2227	0,0020	68,4 $\pm$ 2,7	94,1 $\pm$ 4,9	25,7	1,4
D244A	10530 $\pm$ 850	20925 $\pm$ 1168	0,0001	28,3 $\pm$ 1,6	57,5 $\pm$ 2,6	29,2	2,0
D244E	16889 $\pm$ 1765	31657 $\pm$ 1775	0,0001	45,1 $\pm$ 3,7	86,8 $\pm$ 3,7	41,7	1,9
D244G	9983 $\pm$ 848	23926 $\pm$ 1422	0,0001	26,8 $\pm$ 1,6	64,6 $\pm$ 2,2	37,8	2,4
D244V	983 $\pm$ 99	7446 $\pm$ 537	0,0001	2,8 $\pm$ 0,3	20,2 $\pm$ 1	17,4	7,6
D244Y	5983 $\pm$ 586	15554 $\pm$	0,0001	15,7 $\pm$ 1,2	42 $\pm$ 2,3	26,3	2,6

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		1191					
W245C	23353 $\pm$ 1993	33826 $\pm$ 2561	0,0015	63,8 $\pm$ 4,2	93,4 $\pm$ 6,6	29,7	1,5
T246A	20184 $\pm$ 1516	26581 $\pm$ 909	0,0001	67,4 $\pm$ 5,2	89,3 $\pm$ 5,1	21,9	1,3
T246I	18702 $\pm$ 1095	29303 $\pm$ 1319	0,0001	61,2 $\pm$ 3,1	98,8 $\pm$ 6,8	37,6	1,6
T246K	BLD	4118 $\pm$ 265	0,0001	N/A	14 $\pm$ 1,2	14,0	NC
T246R	BLD	1009 $\pm$ 64	0,0001	N/A	3,5 $\pm$ 0,4	3,5	NC
S247A	24276 $\pm$ 1509	29111 $\pm$ 1498	0,0045	80 $\pm$ 4,9	97,9 $\pm$ 7,1	18,0	1,2
S247F	7957 $\pm$ 848	18686 $\pm$ 1093	0,0001	25,3 $\pm$ 2,1	62,6 $\pm$ 4,7	37,3	2,4
S247T	16039 $\pm$ 1152	22511 $\pm$ 1461	0,0003	53,2 $\pm$ 3,9	74,8 $\pm$ 5,2	21,6	1,4
S247Y	7433 $\pm$ 798	18101 $\pm$ 1419	0,0001	23,5 $\pm$ 2	60,3 $\pm$ 4,9	36,8	2,4
F248C	20087 $\pm$ 2973	27351 $\pm$ 4250	0,0283	57,9 $\pm$ 3,3	77,1 $\pm$ 5	19,2	1,4
F248L	21360 $\pm$ 3675	28268 $\pm$ 4495	0,0072	59,8 $\pm$ 4,4	79,5 $\pm$ 5,2	19,8	1,3
F248V	20424 $\pm$ 2940	27075 $\pm$ 4121	0,0429	58,6 $\pm$ 3,1	76,7 $\pm$ 5	18,1	1,3
F248Y	25850 $\pm$ 2314	31204 $\pm$ 1758	0,0018	86,6 $\pm$ 4,9	107,8 $\pm$ 6,1	21,2	1,2
N249D	9050 $\pm$ 1262	19080 $\pm$ 2665	0,0001	26,6 $\pm$ 1,7	55,7 $\pm$ 2,8	29,0	2,1

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
N249H	25157 ± 2681	32119 ± 3556	0,0028	76,1 ± 2,2	96,2 ± 2,9	20,1	1,3
N249I	1864 ± 80	3353 ± 340	0,0014	7,1 ± 0,4	13,1 ± 1,8	6,0	1,8
N249S	7395 ± 926	12077 ± 977	0,0018	26,2 ± 2,9	45,1 ± 4,6	18,9	1,6
N249T	13923 ± 1557	21314 ± 2561	0,0022	42,4 ± 2,8	64,4 ± 3,7	21,9	1,5
N249Y	16445 ± 2008	22166 ± 2504	0,0018	49,4 ± 3,1	66,8 ± 2,5	17,3	1,4
Q250E	8159 ± 688	14252 ± 1068	0,0001	30,2 ± 1,6	52,9 ± 2,4	22,8	1,8
Q250L	2088 ± 234	7820 ± 877	0,0001	7,6 ± 0,6	28,9 ± 3	21,4	3,8
E251G	11980 ± 1124	16458 ± 1113	0,0064	46,1 ± 3,6	64,1 ± 3,3	18,0	1,4
E251K	16089 ± 1970	21714 ± 2048	0,0339	58,7 ± 6	80,8 ± 6,4	22,0	1,4
E251Q	11708 ± 1222	16261 ± 1537	0,0147	43,2 ± 3,6	60,8 ± 4,9	17,6	1,4
E251V	18585 ± 562	24051 ± 593	0,0001	61,6 ± 2,2	81,1 ± 3,9	19,5	1,3
R252G	18020 ± 692	23372 ± 803	0,0001	60,5 ± 3,5	77,9 ± 3,4	17,4	1,3
I253F	21127 ± 1055	26426 ± 1084	0,0018	71,2 ± 3	89 ± 2,7	17,8	1,3
I253N	1319 ± 62	8202 ± 357	0,0001	4,9 ± 0,2	30,6 ± 1,3	25,7	6,2
I253V	28837 ± 2142	37575 ± 3353	0,0053	83,9 ± 5,7	105,4 ± 4,3	21,5	1,3
V254A	23186 ± 1352	30783 ± 1376	0,0006	86,2 ± 4,9	114,5 ± 5	28,3	1,3

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal А	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal А (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal А (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal А (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal А (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
V254D	9616 $\pm$ 701	17536 $\pm$ 1256	0,0001	36,2 $\pm$ 2,9	65,7 $\pm$ 4,9	29,5	1,8
V254F	17887 $\pm$ 792	25725 $\pm$ 1079	0,0001	67 $\pm$ 3,5	96,5 $\pm$ 4,9	29,5	1,4
V254G	16438 $\pm$ 761	23014 $\pm$ 1190	0,0001	63,8 $\pm$ 3,3	88,3 $\pm$ 4	24,5	1,4
D255A	25626 $\pm$ 616	30916 $\pm$ 1369	0,0020	83,5 $\pm$ 2,1	100,1 $\pm$ 3,7	16,6	1,2
D255E	23441 $\pm$ 971	28215 $\pm$ 1532	0,0077	75,6 $\pm$ 2,1	90 $\pm$ 3	14,4	1,2
D255H	28982 $\pm$ 1416	35899 $\pm$ 1244	0,0005	93,8 $\pm$ 3,8	117 $\pm$ 4,2	23,1	1,2
D255N	17034 $\pm$ 769	22522 $\pm$ 1285	0,0011	66,2 $\pm$ 3,3	86,9 $\pm$ 4,8	20,7	1,3
D255V	12495 $\pm$ 504	17974 $\pm$ 1031	0,0002	40,2 $\pm$ 0,9	57,4 $\pm$ 2,2	17,2	1,4
D255Y	20319 $\pm$ 836	25724 $\pm$ 1133	0,0004	65,8 $\pm$ 2	83,2 $\pm$ 2,9	17,5	1,3
V256D	22272 $\pm$ 1410	31742 $\pm$ 1047	0,0001	77,2 $\pm$ 4,4	110,7 $\pm$ 3,2	33,5	1,4
V256G	21683 $\pm$ 942	30389 $\pm$ 884	0,0001	75,2 $\pm$ 2,4	106,6 $\pm$ 3,8	31,4	1,4
V256L	24022 $\pm$ 935	31507 $\pm$ 1624	0,0028	77,3 $\pm$ 1,7	100,9 $\pm$ 3,2	23,6	1,3
A257S	23677 $\pm$ 1041	30608 $\pm$ 983	0,0001	82,7 $\pm$ 3,4	107,4 $\pm$ 4	24,7	1,3
G258E	17926 $\pm$ 1400	26780 $\pm$ 1366	0,0001	62,6 $\pm$ 4,8	93,7 $\pm$ 4,9	31,1	1,5

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
P259A	19721 $\pm$ 1213	32585 $\pm$ 3063	0,0001	57 $\pm$ 2,4	91,7 $\pm$ 4,4	34,7	1,7
P259T	10040 $\pm$ 780	20286 $\pm$ 925	0,0001	34,6 $\pm$ 2,3	71,2 $\pm$ 3,4	36,6	2,0
G260W	155 $\pm$ 55	1188 $\pm$ 98	0,0001	0,4 $\pm$ 0,1	3,4 $\pm$ 0,2	3,0	7,7
G261A	27318 $\pm$ 2249	34233 $\pm$ 3145	0,0382	79,5 $\pm$ 5,9	96,4 $\pm$ 4,5	16,9	1,3
N263H	7205 $\pm$ 590	22283 $\pm$ 1252	0,0001	25,4 $\pm$ 2	78,9 $\pm$ 4,7	53,6	3,1
N263T	527 $\pm$ 54	4649 $\pm$ 207	0,0001	1,8 $\pm$ 0,2	17,2 $\pm$ 1,5	15,4	8,8
D264H	407 $\pm$ 21	4188 $\pm$ 439	0,0001	1,5 $\pm$ 0,1	15,4 $\pm$ 2,2	14,0	10,3
D264N	18857 $\pm$ 1196	31010 $\pm$ 1310	0,0001	66 $\pm$ 4,1	110,4 $\pm$ 5,7	44,4	1,6
P265A	35589 $\pm$ 1537	47153 $\pm$ 2302	0,0001	86,9 $\pm$ 7,1	114 $\pm$ 8,6	27,1	1,3
P265Q	8975 $\pm$ 521	31993 $\pm$ 1540	0,0001	21 $\pm$ 1,1	76,8 $\pm$ 5,2	55,8	3,6
M267L	2982 $\pm$ 411	9684 $\pm$ 760	0,0001	8,4 $\pm$ 1,1	26,8 $\pm$ 1,3	18,4	3,3
M267V	13852 $\pm$ 1513	17656 $\pm$ 1363	0,0219	39 $\pm$ 3,8	50,2 $\pm$ 3,5	11,2	1,3
L268F	BLD	3139 $\pm$ 435	0,0001	N/A	8 $\pm$ 1,1	8,0	NC
L268I	30462 $\pm$ 1925	36529 $\pm$ 2102	0,0411	74 $\pm$ 4,1	90,1 $\pm$ 5,3	16,1	1,2
V269L	429 $\pm$ 36	4675 $\pm$ 523	0,0001	1 $\pm$ 0,1	11,7 $\pm$ 1,3	10,6	10,9
I270L	36361 $\pm$ 2544	46689 $\pm$ 3106	0,0104	87,4 $\pm$ 3,4	113,7 $\pm$ 5,2	26,2	1,3

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
I270S	274 ± 39	7634 ± 573	0,0001	0,7 ± 0,1	21,3 ± 1,8	20,6	27,9
I270V	30682 ± 2319	37467 ± 2651	0,0301	73,6 ± 3,5	90,3 ± 3,6	16,8	1,2
N272D	28459 ± 2692	39327 ± 2685	0,0024	68,5 ± 4,5	95,9 ± 4,5	27,4	1,4
F273Y	35815 ± 3175	45321 ± 3511	0,0319	82,3 ± 5,6	105,8 ± 6,6	23,5	1,3
L275I	5669 ± 420	22341 ± 1943	0,0001	13,1 ± 0,6	52,8 ± 3,9	39,6	3,9
W277L	28295 ± 2855	37190 ± 3059	0,0234	62 ± 5,8	86,8 ± 10,3	24,9	1,3
N278I	471 ± 67	7024 ± 774	0,0001	1,1 ± 0,1	16,7 ± 1,7	15,6	14,9
Q280L	454 ± 64	8041 ± 943	0,0001	1 ± 0,1	19,2 ± 2,2	18,1	17,7
Q280R	1165 ± 139	10482 ± 1406	0,0001	2,7 ± 0,2	24,8 ± 3,3	22,2	9,0
V281A	27793 ± 1110	45870 ± 2186	0,0001	58,6 ± 3,1	97,1 ± 5,7	38,4	1,7
V281E	23351 ± 783	37701 ± 1194	0,0001	53,1 ± 1,3	85,8 ± 1,9	32,6	1,6
V281G	8729 ± 380	17662 ± 959	0,0001	18,3 ± 0,9	37,4 ± 2,4	19,2	2,0
V281L	30655 ± 1494	38560 ± 1647	0,0007	64,1 ± 3,3	81 ± 4,2	16,9	1,3
T282S	16612 ± 753	25105 ± 1005	0,0001	37,7 ± 1,3	57 ± 1,5	19,3	1,5
Q283E	366 ± 31	6195 ± 415	0,0001	0,8 ± 0,1	13,4 ± 1,2	12,6	16,9
Q283H	32420 ± 1104	44815 ±	0,0001	74,1 ± 2,4	101,7 ± 3,1	27,6	1,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	p-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		1903					
Q283L	160 ± 25	7906 ± 977	0,0001	0,4 ± 0,1	21,3 ± 1,9	20,9	49,5
M284I	24698 ± 1943	35578 ± 2125	0,0011	58,6 ± 3,7	85,3 ± 3,7	26,7	1,4
M284L	28797 ± 1915	36282 ± 1676	0,0008	65,4 ± 3,7	83,8 ± 4,1	18,4	1,3
A285G	21580 ± 1326	29210 ± 1510	0,0006	51,9 ± 2,5	70,1 ± 2,4	18,2	1,4
A285T	20186 ± 1322	32504 ± 2023	0,0001	45,5 ± 2,4	73,5 ± 3,7	28,0	1,6
A285V	23407 ± 861	32500 ± 1568	0,0001	55,1 ± 2,1	76,5 ± 3,6	21,4	1,4
L286F	29390 ± 1225	39732 ± 2859	0,0004	64,5 ± 2,8	87,7 ± 7,3	23,2	1,4
L286H	359 ± 52	7960 ± 1511	0,0001	0,8 ± 0,1	16,2 ± 2,5	15,4	22,2
L286V	28713 ± 3734	41335 ± 3422	0,0030	66 ± 5,1	98,9 ± 4,3	32,9	1,4
A288G	22208 ± 1755	30458 ± 2381	0,0057	56,8 ± 6,3	76,7 ± 7,4	19,9	1,4
A288S	45790 ± 3395	55988 ± 2609	0,0206	114,6 ± 10,6	140,4 ± 10,5	25,8	1,2
A288V	32777 ± 3168	45501 ± 4634	0,0193	82,5 ± 9	114,2 ± 12,4	31,7	1,4
I289L	37941 ± 3208	49640 ± 3368	0,0077	96,9 ± 10,5	124,4 ± 11,3	27,5	1,3
I289T	15033 ± 1450	29673 ±	0,0001	38,6 ± 4,8	75,3 ± 7,9	36,7	2,0

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		2480					
I289V	25845 $\pm$ 1706	31489 $\pm$ 1397	0,0039	61,2 $\pm$ 3,2	74,8 $\pm$ 2,7	13,6	1,2
A291G	6953 $\pm$ 474	16073 $\pm$ 954	0,0001	26,6 $\pm$ 1,5	61,5 $\pm$ 2,6	34,9	2,3
A292G	12091 $\pm$ 652	19406 $\pm$ 1361	0,0001	41,1 $\pm$ 2,2	65,3 $\pm$ 4	24,3	1,6
A292S	18002 $\pm$ 1127	23779 $\pm$ 1584	0,0077	68,6 $\pm$ 2,9	89,9 $\pm$ 3,4	21,3	1,3
L294F	10147 $\pm$ 971	23486 $\pm$ 2100	0,0001	29,6 $\pm$ 3	68,4 $\pm$ 6,5	38,8	2,3
L294I	8345 $\pm$ 717	26761 $\pm$ 1915	0,0001	24,8 $\pm$ 2,4	78,4 $\pm$ 6	53,6	3,2
L294V	1452 $\pm$ 71	13038 $\pm$ 880	0,0001	4,4 $\pm$ 0,3	38,2 $\pm$ 2,7	33,8	9,0
F295I	26687 $\pm$ 1470	35634 $\pm$ 2203	0,0013	78,3 $\pm$ 4,5	104,1 $\pm$ 6,6	25,7	1,3
F295S	230 $\pm$ 45	3847 $\pm$ 309	0,0001	0,6 $\pm$ 0,1	11,1 $\pm$ 0,9	10,5	16,8
F295V	24973 $\pm$ 1752	41782 $\pm$ 2877	0,0001	73,4 $\pm$ 5,7	121,5 $\pm$ 7,7	48,0	1,7
F295Y	21452 $\pm$ 1929	34502 $\pm$ 2504	0,0003	62,9 $\pm$ 6,1	99,2 $\pm$ 6,5	36,3	1,6
S297T	BLD	3178 $\pm$ 327	0,0001	N/A	9,7 $\pm$ 0,8	9,7	NC
N298D	795 $\pm$ 56	7645 $\pm$ 388	0,0001	2,5 $\pm$ 0,2	24,2 $\pm$ 1,2	21,7	9,6
N298I	2942 $\pm$ 262	13906 $\pm$ 535	0,0001	9,2 $\pm$ 0,7	44,1 $\pm$ 1,8	34,9	4,7
N298T	20581 $\pm$ 1736	25249 $\pm$ 1705	0,0033	61,2 $\pm$ 4,7	75,4 $\pm$ 4,3	14,2	1,2
D299H	358 $\pm$ 36	8424 $\pm$ 875	0,0001	1 $\pm$ 0,1	23,1 $\pm$ 2,4	22,1	23,5

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal А	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal А (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal А (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal А (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal А (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
D299N	11973 $\pm$ 1961	14668 $\pm$ 809	0,0005	29,2 $\pm$ 4,7	37,1 $\pm$ 2,9	7,8	1,2
L300I	7328 $\pm$ 448	19317 $\pm$ 757	0,0001	20,7 $\pm$ 0,9	55,1 $\pm$ 2	34,4	2,6
L300V	406 $\pm$ 48	5354 $\pm$ 203	0,0001	1,3 $\pm$ 0,2	15,3 $\pm$ 0,6	14,0	13,2
H302D	32677 $\pm$ 1437	41716 $\pm$ 1847	0,0008	95,1 $\pm$ 5,8	120,8 $\pm$ 6,6	25,8	1,3
H302L	24188 $\pm$ 1797	34251 $\pm$ 1760	0,0001	60,7 $\pm$ 5,1	85,3 $\pm$ 4,7	24,6	1,4
H302N	31958 $\pm$ 1777	42296 $\pm$ 2028	0,0003	91,2 $\pm$ 4,3	121,4 $\pm$ 6,2	30,2	1,3
H302Y	22554 $\pm$ 1372	31688 $\pm$ 1241	0,0001	59 $\pm$ 3,5	84,2 $\pm$ 5,2	25,3	1,4
I303S	BLD	1496 $\pm$ 117	0,0001	N/A	3,8 $\pm$ 0,3	3,8	NC
S304I	11675 $\pm$ 939	17257 $\pm$ 1837	0,0072	30,6 $\pm$ 1,4	44,6 $\pm$ 2,4	13,9	1,5
Q306E	31745 $\pm$ 2212	39019 $\pm$ 2405	0,0169	82 $\pm$ 2,8	101,7 $\pm$ 4,2	19,7	1,2
Q306L	19792 $\pm$ 1899	26515 $\pm$ 1960	0,0147	56,9 $\pm$ 4	76,4 $\pm$ 3,4	19,6	1,3
Q306P	19933 $\pm$ 1648	29495 $\pm$ 1671	0,0004	57,4 $\pm$ 2,8	87,5 $\pm$ 4,8	30,0	1,5
A307D	42522 $\pm$ 2430	54502 $\pm$ 3031	0,0026	126 $\pm$ 5,7	161,9 $\pm$ 8,6	35,9	1,3
A307G	17871 $\pm$ 1029	26053 $\pm$ 1631	0,0006	52,9 $\pm$ 2,5	76,3 $\pm$ 3,1	23,4	1,5
A307P	11388 $\pm$ 905	15572 $\pm$ 1124	0,0072	32,8 $\pm$ 1,7	45,2 $\pm$ 2,1	12,3	1,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
A307S	29300 $\pm$ 2037	38558 $\pm$ 2274	0,0026	85,9 $\pm$ 4,5	113,6 $\pm$ 5,2	27,7	1,3
A307V	11478 $\pm$ 1200	25989 $\pm$ 2015	0,0001	27,5 $\pm$ 2	62,2 $\pm$ 3,3	34,7	2,3
K308I	19195 $\pm$ 1555	29251 $\pm$ 2026	0,0005	48,6 $\pm$ 3,9	72,7 $\pm$ 3,6	24,2	1,5
K308Q	24208 $\pm$ 1996	35663 $\pm$ 2680	0,0022	59,1 $\pm$ 3,8	89,1 $\pm$ 5,5	30,0	1,5
K308R	27103 $\pm$ 1767	35824 $\pm$ 2438	0,0057	68,9 $\pm$ 4,3	89,1 $\pm$ 4,5	20,3	1,3
A309D	31696 $\pm$ 3036	38325 $\pm$ 2376	0,0077	78,3 $\pm$ 5,2	95,8 $\pm$ 3,7	17,6	1,2
A309T	29214 $\pm$ 1907	36228 $\pm$ 1841	0,0067	74,1 $\pm$ 4,6	92,7 $\pm$ 4,8	18,6	1,2
L310I	31871 $\pm$ 2599	40310 $\pm$ 3345	0,0266	72,8 $\pm$ 3,6	92,4 $\pm$ 5,1	19,6	1,3
L311I	4020 $\pm$ 235	11558 $\pm$ 781	0,0001	12,1 $\pm$ 0,8	35,3 $\pm$ 3,1	23,2	2,9
Q312E	1365 $\pm$ 57	6331 $\pm$ 466	0,0001	4,1 $\pm$ 0,2	19,2 $\pm$ 1,7	15,1	4,6
Q312K	6733 $\pm$ 510	11934 $\pm$ 624	0,0001	19,7 $\pm$ 1,4	35,2 $\pm$ 1,8	15,5	1,8
Q312L	16986 $\pm$ 1428	23967 $\pm$ 1400	0,0011	50,1 $\pm$ 4,1	71,5 $\pm$ 4,6	21,3	1,4
D313E	14321 $\pm$ 1579	18273 $\pm$ 1330	0,0014	42,5 $\pm$ 2,3	55,7 $\pm$ 1,9	13,2	1,3
D313V	894 $\pm$ 33	3480 $\pm$ 580	0,0001	2,9 $\pm$ 0,2	9,6 $\pm$ 0,9	6,7	3,9
K314E	13026 $\pm$ 1767	16765 $\pm$ 2098	0,0033	37,7 $\pm$ 2,5	48,7 $\pm$ 2,8	11,0	1,3

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
K314M	18231 $\pm$ 2878	23043 $\pm$ 2838	0,0014	50,9 $\pm$ 3,8	66,8 $\pm$ 3,8	15,9	1,3
K314N	14205 $\pm$ 2418	17364 $\pm$ 2225	0,0022	39,1 $\pm$ 3,4	49,9 $\pm$ 2,6	10,8	1,2
K314T	25162 $\pm$ 2701	30501 $\pm$ 2332	0,0036	75,9 $\pm$ 4,4	93,8 $\pm$ 4,5	17,9	1,2
D315A	18519 $\pm$ 1370	24758 $\pm$ 1512	0,0036	68,3 $\pm$ 4,8	93,4 $\pm$ 7	25,1	1,3
D315G	13326 $\pm$ 859	19115 $\pm$ 1697	0,0042	49,7 $\pm$ 3,7	73,3 $\pm$ 8	23,6	1,4
D315H	9791 $\pm$ 1077	14136 $\pm$ 1573	0,0030	35,7 $\pm$ 2,8	53,2 $\pm$ 5,5	17,4	1,4
D315N	8553 $\pm$ 425	13037 $\pm$ 869	0,0001	34,1 $\pm$ 1,7	52,1 $\pm$ 3,7	17,9	1,5
D315V	8191 $\pm$ 717	14580 $\pm$ 1235	0,0001	31,2 $\pm$ 3,6	56 $\pm$ 6	24,8	1,8
D315Y	9198 $\pm$ 1179	12674 $\pm$ 1008	0,0206	34,5 $\pm$ 3,5	48,7 $\pm$ 2,4	14,2	1,4
V316A	13166 $\pm$ 1029	18908 $\pm$ 1577	0,0033	48,8 $\pm$ 4,1	71,5 $\pm$ 7,1	22,7	1,4
V316L	12854 $\pm$ 958	21812 $\pm$ 1450	0,0001	47,4 $\pm$ 3,9	81,3 $\pm$ 6,3	33,9	1,7
I317L	14780 $\pm$ 1222	18770 $\pm$ 1141	0,0199	54,4 $\pm$ 4,9	70,9 $\pm$ 5,6	16,5	1,3
I317M	340 $\pm$ 29	3988 $\pm$ 177	0,0001	1 $\pm$ 0,1	11,2 $\pm$ 0,8	10,2	11,7
I317V	14885 $\pm$ 1495	19927 $\pm$ 1565	0,0147	55 $\pm$ 6,1	73,6 $\pm$ 5,5	18,6	1,3

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
A318D	15357 $\pm$ 1499	20838 $\pm$ 1817	0,0012	42,5 $\pm$ 3,6	59,4 $\pm$ 5,3	16,9	1,4
A318P	526 $\pm$ 42	2799 $\pm$ 174	0,0001	1,5 $\pm$ 0,2	8 $\pm$ 0,8	6,5	5,3
A318T	16954 $\pm$ 1483	22296 $\pm$ 1232	0,0009	45,2 $\pm$ 2,8	62,9 $\pm$ 4,6	17,7	1,3
A318V	14603 $\pm$ 1377	19658 $\pm$ 1108	0,0022	37,9 $\pm$ 2,1	54,4 $\pm$ 3,5	16,5	1,4
I319M	12191 $\pm$ 433	14802 $\pm$ 727	0,0047	47,4 $\pm$ 2,2	56,8 $\pm$ 2,3	9,4	1,2
N320S	21562 $\pm$ 1285	28097 $\pm$ 1522	0,0022	82,9 $\pm$ 4,5	106,7 $\pm$ 3,9	23,9	1,3
N320T	5597 $\pm$ 442	11276 $\pm$ 658	0,0001	21,6 $\pm$ 1,5	43,3 $\pm$ 1,9	21,8	2,0
Q321K	7590 $\pm$ 520	16046 $\pm$ 870	0,0001	29,2 $\pm$ 2	61,2 $\pm$ 2,4	32,0	2,1
D322A	1908 $\pm$ 139	6170 $\pm$ 310	0,0001	6,8 $\pm$ 0,4	22,2 $\pm$ 1	15,3	3,2
D322V	714 $\pm$ 53	3989 $\pm$ 217	0,0001	2,6 $\pm$ 0,2	14,3 $\pm$ 0,6	11,7	5,6
L324V	17027 $\pm$ 1167	20866 $\pm$ 1331	0,0090	57,2 $\pm$ 2,1	70,2 $\pm$ 2	13,0	1,2
L324W	20623 $\pm$ 721	25772 $\pm$ 1045	0,0004	73,5 $\pm$ 1,8	93,3 $\pm$ 4,5	19,8	1,3
G325A	18183 $\pm$ 1254	27523 $\pm$ 1456	0,0001	64,9 $\pm$ 3,8	99,2 $\pm$ 5,4	34,4	1,5
G325C	14482 $\pm$ 695	23873 $\pm$ 1021	0,0001	51,4 $\pm$ 1,7	85,9 $\pm$ 4	34,5	1,7
G325V	572 $\pm$ 30	5333 $\pm$ 294	0,0001	2,2 $\pm$ 0,2	19,3 $\pm$ 1,1	17,1	9,3
K326E	15541 $\pm$ 832	22340 $\pm$ 828	0,0001	55,6 $\pm$ 2,6	80,9 $\pm$ 3,9	25,3	1,4
K326M	8482 $\pm$ 500	31204 $\pm$ 1979	0,0001	24,4 $\pm$ 1,6	87,6 $\pm$ 3,5	63,2	3,7

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	p-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
K326Q	22075 $\pm$ 1209	29168 $\pm$ 1869	0,0010	78 $\pm$ 3	104,1 $\pm$ 5,7	26,1	1,3
K326R	17744 $\pm$ 923	31690 $\pm$ 1112	0,0001	61,7 $\pm$ 3,4	109,7 $\pm$ 2,9	48,0	1,8
K326T	19442 $\pm$ 739	26653 $\pm$ 877	0,0001	69,6 $\pm$ 2,4	96 $\pm$ 3,7	26,4	1,4
Q327H	BLD	2197 $\pm$ 226	0,0001	N/A	7,4 $\pm$ 0,7	7,4	NC
Q327P	7775 $\pm$ 561	18612 $\pm$ 1075	0,0001	26,2 $\pm$ 1,8	62,6 $\pm$ 3,1	36,4	2,4
Y329C	9148 $\pm$ 414	11442 $\pm$ 480	0,0011	31,2 $\pm$ 1,5	38,9 $\pm$ 1,6	7,8	1,3
Y329D	1249 $\pm$ 66	4917 $\pm$ 181	0,0001	4,2 $\pm$ 0,2	16,7 $\pm$ 0,6	12,5	3,9
Y329F	10368 $\pm$ 646	15566 $\pm$ 603	0,0001	30,6 $\pm$ 1,5	47,1 $\pm$ 2,8	16,6	1,5
Y329H	13757 $\pm$ 963	18672 $\pm$ 772	0,0002	47,2 $\pm$ 3,8	63,4 $\pm$ 2,6	16,2	1,4
Y329N	6448 $\pm$ 436	11035 $\pm$ 429	0,0001	21,8 $\pm$ 1,5	37,4 $\pm$ 1,2	15,6	1,7
Q330E	7500 $\pm$ 345	13086 $\pm$ 589	0,0001	26,4 $\pm$ 1,5	46,4 $\pm$ 2,6	19,9	1,7
Q330H	9296 $\pm$ 649	20752 $\pm$ 592	0,0001	33,1 $\pm$ 2,8	73,9 $\pm$ 3,6	40,8	2,2
Q330K	20289 $\pm$ 720	26149 $\pm$ 1074	0,0001	71 $\pm$ 2,7	92,1 $\pm$ 4,2	21,1	1,3
L331H	11743 $\pm$ 634	19003 $\pm$ 791	0,0001	42 $\pm$ 3,2	67,9 $\pm$ 4,3	25,9	1,6
L331P	157 $\pm$ 20	1029 $\pm$ 32	0,0001	0,6 $\pm$ 0,1	3,7 $\pm$ 0,2	3,1	6,5
L331R	9725 $\pm$ 634	15841 $\pm$ 639	0,0001	33,2 $\pm$ 1,5	56,5 $\pm$ 3,2	23,3	1,6
L331V	25163 $\pm$ 801	33050 $\pm$ 967	0,0001	89,4 $\pm$ 4,5	117,4 $\pm$ 5,6	28,0	1,3
R332G	33043 $\pm$ 1431	42737 $\pm$ 1959	0,0002	78,8 $\pm$ 2,7	102,3 $\pm$ 4,6	23,4	1,3
R332I	24614 $\pm$ 1678	41550 $\pm$ 2461	0,0001	63,3 $\pm$ 4,5	106,6 $\pm$ 6,4	43,2	1,7
R332S	33936 $\pm$ 2528	41700 $\pm$	0,0193	87,6 $\pm$ 6,6	108,1 $\pm$ 8,4	20,5	1,2

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal А	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal А (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal А (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal А (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal А (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		2778					
R332T	26141 ± 1254	39363 ± 2176	0,0001	73,3 ± 2,9	109,5 ± 4,7	36,2	1,5
Q333E	30291 ± 2094	38709 ± 2428	0,0067	77,8 ± 5,3	101,3 ± 7,6	23,5	1,3
Q333L	25450 ± 2094	33727 ± 1965	0,0042	68,6 ± 2,9	93,3 ± 4,1	24,7	1,3
Q333P	11819 ± 1039	22746 ± 1255	0,0001	30,3 ± 1,7	61,3 ± 3,9	31,0	1,9
G334R	25886 ± 3237	31174 ± 2016	0,0429	58,9 ± 4,6	76,4 ± 2,7	17,5	1,2
G334V	31991 ± 2390	38301 ± 2744	0,0219	68,4 ± 3,2	82,1 ± 3,8	13,7	1,2
D335A	21055 ± 1662	33829 ± 4641	0,0120	57,9 ± 3	85,6 ± 6,9	27,7	1,6
D335E	30532 ± 1962	39124 ± 2722	0,0053	68,7 ± 4,8	86,5 ± 4,5	17,7	1,3
D335G	22766 ± 1355	30341 ± 3325	0,0234	51,3 ± 2,8	67 ± 5,6	15,7	1,3
D335V	7938 ± 336	16557 ± 929	0,0001	18,1 ± 0,6	37,5 ± 1,6	19,4	2,1
D335Y	19469 ± 982	24732 ± 2214	0,0147	43 ± 1,7	54,1 ± 3,5	11,0	1,3
N336D	23869 ± 1072	39534 ± 2519	0,0001	53,7 ± 2,8	88,1 ± 4,9	34,3	1,7
N336I	8544 ± 1083	18303 ± 1404	0,0001	20,7 ± 2,7	43,8 ± 1,6	23,0	2,1

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
N336S	32974 $\pm$ 2396	40651 $\pm$ 2487	0,0169	79,7 $\pm$ 3,8	98,4 $\pm$ 3,1	18,7	1,2
N336T	12743 $\pm$ 709	25898 $\pm$ 1374	0,0001	28,9 $\pm$ 1,3	58,6 $\pm$ 2,3	29,7	2,0
N336Y	29615 $\pm$ 1640	37475 $\pm$ 2540	0,0045	66,3 $\pm$ 3,7	83 $\pm$ 4,4	16,6	1,3
F337C	9557 $\pm$ 452	17991 $\pm$ 960	0,0001	21,7 $\pm$ 0,8	40,7 $\pm$ 1,6	19,0	1,9
F337L	23197 $\pm$ 2254	31963 $\pm$ 2641	0,0022	57,8 $\pm$ 4,8	78,6 $\pm$ 3,1	20,8	1,4
F337V	29582 $\pm$ 2747	42718 $\pm$ 2776	0,0007	65,9 $\pm$ 4,1	97 $\pm$ 4,6	31,1	1,4
F337Y	21577 $\pm$ 1930	30991 $\pm$ 2695	0,0023	52,3 $\pm$ 4,2	73,9 $\pm$ 3,2	21,6	1,4
E338A	15626 $\pm$ 769	25719 $\pm$ 1376	0,0001	39,5 $\pm$ 2,3	64,3 $\pm$ 3	24,8	1,7
E338D	25700 $\pm$ 1958	31632 $\pm$ 1825	0,0033	65,7 $\pm$ 4,9	80,9 $\pm$ 4,6	15,2	1,2
E338G	6415 $\pm$ 391	12588 $\pm$ 538	0,0001	17,1 $\pm$ 1,1	33,9 $\pm$ 1,8	16,8	2,0
V339M	26113 $\pm$ 1116	33867 $\pm$ 2526	0,0030	63,5 $\pm$ 2,9	81,7 $\pm$ 5	18,2	1,3
E341A	1444 $\pm$ 159	5855 $\pm$ 690	0,0001	3,8 $\pm$ 0,4	15,4 $\pm$ 1,3	11,6	4,1
E341Q	20802 $\pm$ 2164	28411 $\pm$ 2891	0,0294	55,5 $\pm$ 3,7	75,2 $\pm$ 4,1	19,7	1,4
P343A	25254 $\pm$ 2385	32890 $\pm$ 2292	0,0062	69,5 $\pm$ 4,9	90,7 $\pm$ 3,7	21,2	1,3
P343S	22132 $\pm$ 1243	29289 $\pm$	0,0147	62,1 $\pm$ 2,7	81,1 $\pm$ 4,6	19,0	1,3

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal А	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal А (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластат а Активность $\alpha$ -Gal А (нмоль/мг/ч.)	р-значени е в U-тесте Манна-Уитни	Исходны й уровень Активно сть $\alpha$ -Gal А (% по весу)	10 мкМ мигаласта та Активност ь $\alpha$ -Gal А (% по весу)	Абсолютное увелич ение (% WT)	Относи тельно е увелич ение
		2351					
L344F	217 ± 25	3629 ± 614	0,0001	0,6 ± 0,1	9,6 ± 1,4	9,0	16,7
L344R	4983 ± 848	11592 ± 1593	0,0006	10,9 ± 1,4	26,2 ± 2,6	15,3	2,3
L344V	13586 ± 1026	19262 ± 903	0,0002	40,6 ± 3,2	57,5 ± 2,5	16,8	1,4
G346A	23263 ± 1479	31948 ± 1306	0,0001	58,3 ± 3,3	80,4 ± 2,8	22,0	1,4
G346C	18258 ± 1054	22856 ± 1772	0,0206	39,5 ± 1,9	49,2 ± 2,9	9,7	1,3
G346D	31327 ± 3822	46560 ± 3904	0,0053	67,5 ± 6,4	103,3 ± 6	35,8	1,5
G346V	11683 ± 1406	20902 ± 2356	0,0012	28,8 ± 2,4	51,4 ± 3,9	22,7	1,8
L347I	26815 ± 2533	33517 ± 2802	0,0429	65 ± 3,8	82,4 ± 5	17,4	1,3
A348D	21682 ± 817	26025 ± 1129	0,0030	41,6 ± 1,5	50 ± 2,2	8,4	1,2
W349 C	17800 ± 1182	23210 ± 1299	0,0009	41,5 ± 2,6	53,7 ± 2,5	12,3	1,3
W349 L	18128 ± 742	24184 ± 1517	0,0013	35 ± 1,6	46,8 ± 3,2	11,8	1,3
A350G	21459 ± 695	26360 ± 1002	0,0012	41 ± 0,9	50,5 ± 1,7	9,5	1,2
A350S	26493 ± 1291	34474 ± 1484	0,0004	62,9 ± 4,2	80,5 ± 3,6	17,6	1,3
A350T	20227 ± 1499	26484 ±	0,0013	47,4 ± 3,7	61,7 ± 2,7	14,4	1,3

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal А	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal А (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластат а Активность $\alpha$ -Gal А (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal А (% по весу)	10 мкМ мигаластат а Активность $\alpha$ -Gal А (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		1189					
A350V	12786 $\pm$ 654	22855 $\pm$ 1012	0,0001	27,9 $\pm$ 0,9	50,2 $\pm$ 1,6	22,3	1,8
V351A	24009 $\pm$ 1662	30218 $\pm$ 1531	0,0053	56,9 $\pm$ 4,7	71,1 $\pm$ 4,1	14,2	1,3
V351E	4760 $\pm$ 281	7910 $\pm$ 348	0,0001	10,5 $\pm$ 0,5	17,7 $\pm$ 1	7,2	1,7
A352S	23476 $\pm$ 1901	28397 $\pm$ 1310	0,0169	52,8 $\pm$ 3,7	64,9 $\pm$ 2,5	12,1	1,2
A352T	15803 $\pm$ 777	29351 $\pm$ 1532	0,0001	37,2 $\pm$ 2,1	68,2 $\pm$ 3,2	31,0	1,9
M353 К	13638 $\pm$ 804	19335 $\pm$ 946	0,0003	30,3 $\pm$ 1,8	43,4 $\pm$ 2,6	13,0	1,4
M353L	30347 $\pm$ 1572	36987 $\pm$ 1768	0,0083	66,6 $\pm$ 2,7	81,2 $\pm$ 2,7	14,6	1,2
M353T	15631 $\pm$ 1026	21953 $\pm$ 937	0,0001	46,4 $\pm$ 2,8	65,6 $\pm$ 3	19,2	1,4
I354R	9157 $\pm$ 633	21854 $\pm$ 1398	0,0001	20,1 $\pm$ 1,2	47,9 $\pm$ 2,6	27,8	2,4
N355D	3366 $\pm$ 241	11004 $\pm$ 832	0,0001	7,3 $\pm$ 0,4	24 $\pm$ 1,6	16,7	3,3
N355H	1822 $\pm$ 81	6399 $\pm$ 338	0,0001	4 $\pm$ 0,2	13,9 $\pm$ 0,6	9,9	3,5
N355S	11397 $\pm$ 817	24820 $\pm$ 1396	0,0001	25,9 $\pm$ 1,6	56,7 $\pm$ 2,8	30,8	2,2
N355Y	5994 $\pm$ 461	16930 $\pm$ 1745	0,0001	15,2 $\pm$ 1	41,8 $\pm$ 3,3	26,6	2,8
R356L	10680 $\pm$ 518	29548 $\pm$ 2017	0,0001	24,4 $\pm$ 1	68,1 $\pm$ 4,6	43,7	2,8
Q357E	15264 $\pm$ 877	28922 $\pm$	0,0001	42,8 $\pm$ 2,1	84,3 $\pm$ 6,3	41,5	1,9

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		1194					
I359F	6138 $\pm$ 568	13144 $\pm$ 1091	0,0001	13 $\pm$ 1	27 $\pm$ 1,6	14,1	2,1
I359L	16254 $\pm$ 909	26791 $\pm$ 1713	0,0001	39,1 $\pm$ 1,8	64,7 $\pm$ 3,9	25,6	1,7
I359N	10862 $\pm$ 655	17332 $\pm$ 879	0,0001	20,8 $\pm$ 1,2	33,3 $\pm$ 1,8	12,5	1,6
I359S	37737 $\pm$ 2594	48055 $\pm$ 2727	0,0067	101,6 $\pm$ 6,3	131,2 $\pm$ 8,4	29,6	1,3
I359V	20990 $\pm$ 1174	34265 $\pm$ 1528	0,0001	51,5 $\pm$ 3,4	83,1 $\pm$ 3,3	31,6	1,6
P362A	35322 $\pm$ 3087	49809 $\pm$ 2721	0,0007	100,8 $\pm$ 9,5	140,9 $\pm$ 8,5	40,1	1,4
P362H	3713 $\pm$ 377	14620 $\pm$ 531	0,0001	11,2 $\pm$ 1	44,6 $\pm$ 1,9	33,4	3,9
P362R	8745 $\pm$ 1176	15971 $\pm$ 1019	0,0001	25 $\pm$ 3,1	48,9 $\pm$ 4,1	23,9	1,8
P362S	25234 $\pm$ 2794	45209 $\pm$ 4138	0,0003	71,2 $\pm$ 7,7	125 $\pm$ 9	53,8	1,8
R363G	13990 $\pm$ 1613	37837 $\pm$ 2998	0,0001	41,8 $\pm$ 5,1	114,4 $\pm$ 10,7	72,6	2,7
R363L	8123 $\pm$ 869	27997 $\pm$ 2485	0,0001	23,2 $\pm$ 1,9	85,4 $\pm$ 9,5	62,2	3,5
R363S	16400 $\pm$ 1695	44621 $\pm$ 3266	0,0001	50,1 $\pm$ 5,9	136,7 $\pm$ 12,4	86,6	2,7
S364C	41263 $\pm$ 2389	53912 $\pm$ 3067	0,0020	127 $\pm$ 10,6	167 $\pm$ 14,8	40,0	1,3
S364P	48193 $\pm$ 4573	66731 $\pm$	0,0062	143,2 $\pm$	206,4 $\pm$ 20	63,1	1,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		4698		13,7			
Y365D	9119 $\pm$ 1027	14664 $\pm$ 1311	0,0013	31,3 $\pm$ 2,7	51 $\pm$ 3,5	19,7	1,6
Y365F	19631 $\pm$ 2010	25395 $\pm$ 2160	0,0266	67,7 $\pm$ 5,1	88,8 $\pm$ 5,3	21,1	1,3
Y365N	19111 $\pm$ 869	26514 $\pm$ 1978	0,0002	59,7 $\pm$ 1,7	82,2 $\pm$ 4,5	22,5	1,4
Y365S	14346 $\pm$ 1563	19484 $\pm$ 1899	0,0180	49,4 $\pm$ 4,1	67,8 $\pm$ 4,9	18,4	1,4
T366I	18539 $\pm$ 1165	24814 $\pm$ 1897	0,0045	57,8 $\pm$ 2,5	77,8 $\pm$ 5,3	20,0	1,3
T366N	24650 $\pm$ 1756	30947 $\pm$ 1867	0,0137	78,1 $\pm$ 5,3	98,5 $\pm$ 5,4	20,4	1,3
T366P	13407 $\pm$ 1462	16910 $\pm$ 1608	0,0455	46,2 $\pm$ 4	59,5 $\pm$ 5,1	13,4	1,3
T366S	20731 $\pm$ 2170	24885 $\pm$ 1760	0,0301	70,6 $\pm$ 4,9	86,7 $\pm$ 3,6	16,2	1,2
I367F	15728 $\pm$ 1680	22178 $\pm$ 1794	0,0020	48,3 $\pm$ 3,7	69,9 $\pm$ 5,7	21,6	1,4
I367L	25211 $\pm$ 1640	31257 $\pm$ 2256	0,0339	79 $\pm$ 4	101 $\pm$ 9,3	21,9	1,2
I367M	28430 $\pm$ 1769	36008 $\pm$ 2249	0,0104	76,7 $\pm$ 3,9	99 $\pm$ 6,7	22,3	1,3
A368G	31616 $\pm$ 2552	42198 $\pm$ 2923	0,0111	83,9 $\pm$ 4,7	114,8 $\pm$ 7,8	30,9	1,3
A368P	26402 $\pm$ 926	33525 $\pm$	0,0001	91,7 $\pm$ 4,6	117,4 $\pm$ 8,7	25,7	1,3

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		1803					
V369A	23968 $\pm$ 1797	35925 $\pm$ 2462	0,0006	77,6 $\pm$ 5	116,2 $\pm$ 6,3	38,6	1,5
V369F	11912 $\pm$ 1197	18282 $\pm$ 1960	0,0137	37,7 $\pm$ 2,8	57,3 $\pm$ 4,8	19,6	1,5
V369G	803 $\pm$ 59	2628 $\pm$ 291	0,0001	2,6 $\pm$ 0,2	8,1 $\pm$ 0,7	5,5	3,3
V369I	30094 $\pm$ 3211	36630 $\pm$ 2373	0,0206	79,7 $\pm$ 6,8	99,3 $\pm$ 5,5	19,6	1,2
V369L	27680 $\pm$ 1912	38458 $\pm$ 2367	0,0014	74,2 $\pm$ 3,7	104,5 $\pm$ 5,6	30,3	1,4
A370D	27098 $\pm$ 2504	33279 $\pm$ 2473	0,0405	87,5 $\pm$ 6,1	109,8 $\pm$ 6,8	22,4	1,2
A370G	24835 $\pm$ 2637	31805 $\pm$ 3001	0,0382	78,1 $\pm$ 4,4	101 $\pm$ 5,4	22,9	1,3
A370P	10431 $\pm$ 975	15618 $\pm$ 1776	0,0020	33,9 $\pm$ 2,8	50,7 $\pm$ 5,4	16,9	1,5
A370T	25024 $\pm$ 1951	30276 $\pm$ 2364	0,0481	79,9 $\pm$ 4,3	97,5 $\pm$ 6,1	17,6	1,2
A370V	15754 $\pm$ 1222	24151 $\pm$ 1591	0,0003	40,1 $\pm$ 3,1	60,7 $\pm$ 3,5	20,6	1,5
S371C	10189 $\pm$ 1078	14546 $\pm$ 1141	0,0022	23,5 $\pm$ 1,3	34,7 $\pm$ 1,6	11,1	1,4
S371T	27962 $\pm$ 2785	37065 $\pm$ 2351	0,0028	65 $\pm$ 3,3	91,1 $\pm$ 5	26,1	1,3
G373A	14426 $\pm$ 630	18622 $\pm$ 1289	0,0011	40,8 $\pm$ 1,5	53,2 $\pm$ 3,7	12,4	1,3

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal А	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal А (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal А (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal А (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal А (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
G373C	1744 ± 92	5543 ± 547	0,0001	4,3 ± 0,2	13 ± 0,9	8,7	3,2
K374E	19699 ± 1718	24879 ± 2423	0,0429	49,9 ± 3,6	64 ± 5,7	14,1	1,3
K374I	8194 ± 506	16076 ± 936	0,0001	22,3 ± 1,3	44,2 ± 2,9	21,9	2,0
K374R	27984 ± 2321	34403 ± 2426	0,0147	74,3 ± 4,8	92,2 ± 4,9	17,9	1,2
K374T	16418 ± 1050	26614 ± 1659	0,0001	46,1 ± 2,8	76,2 ± 5,7	30,2	1,6
G375R	15302 ± 1157	22033 ± 1442	0,0015	41,7 ± 1,9	60,4 ± 2,1	18,7	1,4
V376E	22992 ± 924	30929 ± 1635	0,0003	74 ± 4,6	95,9 ± 3,8	21,9	1,4
V376G	33903 ± 2255	44774 ± 2982	0,0036	93,9 ± 4,6	122,9 ± 5,6	28,9	1,3
V376L	27275 ± 1181	34152 ± 1845	0,0062	82,4 ± 3,4	102,3 ± 4,2	19,9	1,3
V376M	27547 ± 1431	34563 ± 1762	0,0024	79,3 ± 2,7	99,4 ± 3,2	20,1	1,3
A377G	26583 ± 1072	32517 ± 981	0,0006	71,6 ± 2,5	87,7 ± 2,3	16,1	1,2
A377P	21842 ± 930	28189 ± 1292	0,0004	59,4 ± 2,6	76,6 ± 3,5	17,2	1,3
A377S	17737 ± 860	22793 ± 999	0,0004	48,1 ± 2,3	61,8 ± 2,7	13,7	1,3
A377T	15839 ± 802	20817 ± 838	0,0003	42,5 ± 1,9	56,1 ± 2	13,5	1,3
N379D	4128 ± 1118	5604 ± 979	0,0339	9,4 ± 2,2	13,1 ± 1,9	3,8	1,4
N379I	13128 ± 1712	17862 ± 1825	0,0057	28,7 ± 2,7	40 ± 2,8	11,4	1,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
N379K	31962 ± 2268	40568 ± 2417	0,0083	74,6 ± 3,3	95 ± 2,7	20,4	1,3
N379T	18827 ± 1525	23023 ± 1524	0,0266	43,2 ± 2,7	52,9 ± 2,7	9,8	1,2
P380A	9820 ± 705	17454 ± 1133	0,0001	23,2 ± 1,7	40,7 ± 2,3	17,5	1,8
P380H	10463 ± 941	17759 ± 1310	0,0001	23,7 ± 1,4	41,1 ± 2,2	17,4	1,7
P380R	14432 ± 1315	21330 ± 1744	0,0083	37,8 ± 5	52,4 ± 3,4	14,6	1,5
P380T	10544 ± 669	13919 ± 666	0,0013	24,2 ± 1,1	32,2 ± 1	8,0	1,3
A381D	20587 ± 1974	30666 ± 2629	0,0015	46,7 ± 3	71,4 ± 5	24,7	1,5
F383C	22779 ± 2557	29945 ± 3409	0,0339	59,6 ± 4,6	79 ± 6,8	19,3	1,3
F383I	31554 ± 2813	39170 ± 2761	0,0169	81,7 ± 5,6	104,2 ± 8	22,6	1,2
F383Y	28986 ± 2572	39286 ± 2306	0,0057	73,7 ± 3,8	105,1 ± 6	31,4	1,4
I384F	4673 ± 750	7946 ± 807	0,0012	11,1 ± 1,3	19,7 ± 1,6	8,6	1,7
I384M	15481 ± 1665	20745 ± 1623	0,0036	39,7 ± 3	54,5 ± 3,7	14,8	1,3
I384T	4755 ± 673	8160 ± 1059	0,0062	12,3 ± 1,6	20,5 ± 2,4	8,2	1,7
T385I	18236 ± 2074	23597 ± 1843	0,0018	43,4 ± 3,3	56,1 ± 2,4	12,7	1,3
Q386H	1148 ± 70	2424 ± 353	0,0002	4,1 ± 0,3	8,1 ± 0,9	3,9	2,1

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	p-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
Q386K	7135 $\pm$ 749	9850 $\pm$ 1061	0,0219	17,2 $\pm$ 1,6	23,1 $\pm$ 1,8	5,9	1,4
Q386L	7326 $\pm$ 646	9698 $\pm$ 839	0,0219	17,8 $\pm$ 1,4	23,1 $\pm$ 1,5	5,3	1,3
L387F	17188 $\pm$ 1822	21003 $\pm$ 1547	0,0234	59,1 $\pm$ 4,9	72,6 $\pm$ 4,5	13,5	1,2
L387H	16827 $\pm$ 1557	23648 $\pm$ 1827	0,0030	58,8 $\pm$ 4,7	81,3 $\pm$ 4,6	22,5	1,4
L387I	28707 $\pm$ 3510	36657 $\pm$ 3056	0,0062	95,8 $\pm$ 6,8	123,7 $\pm$ 5,1	28,0	1,3
L387R	11133 $\pm$ 1516	15211 $\pm$ 1727	0,0249	28,2 $\pm$ 3,6	39,4 $\pm$ 4,4	11,2	1,4
L388F	12563 $\pm$ 1654	17583 $\pm$ 1509	0,0030	32,1 $\pm$ 4,2	45 $\pm$ 3,4	12,9	1,4
L388H	1354 $\pm$ 89	7341 $\pm$ 518	0,0001	3,2 $\pm$ 0,2	17,2 $\pm$ 1	13,9	5,4
L388I	18562 $\pm$ 2245	24746 $\pm$ 2326	0,0249	46,6 $\pm$ 5,2	64,2 $\pm$ 6	17,6	1,3
L388R	1833 $\pm$ 101	5072 $\pm$ 627	0,0001	4,4 $\pm$ 0,3	12,2 $\pm$ 1,5	7,8	2,8
L388V	15962 $\pm$ 1927	25028 $\pm$ 2179	0,0018	39,3 $\pm$ 3,6	65 $\pm$ 5,6	25,7	1,6
K391I	1544 $\pm$ 98	5343 $\pm$ 587	0,0001	4,3 $\pm$ 0,3	14,1 $\pm$ 1,4	9,9	3,5
K391N	23114 $\pm$ 1999	30489 $\pm$ 2411	0,0111	60,5 $\pm$ 5,2	78,3 $\pm$ 5,4	17,9	1,3
K391Q	20154 $\pm$ 2061	30714 $\pm$ 2783	0,0028	51,5 $\pm$ 4,6	76,6 $\pm$ 4,7	25,2	1,5
K391R	26395 $\pm$ 2258	33349 $\pm$ 2491	0,0158	69,1 $\pm$ 6	85,9 $\pm$ 4,8	16,8	1,3
R392G	21151 $\pm$ 1706	26480 $\pm$	0,0249	59,1 $\pm$ 5,3	72,1 $\pm$ 5	13,0	1,3

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		2033					
R392K	33729 $\pm$ 2386	42707 $\pm$ 2665	0,0057	98,7 $\pm$ 6,6	125,9 $\pm$ 8,5	27,2	1,3
R392M	32856 $\pm$ 2534	41635 $\pm$ 1964	0,0042	97,2 $\pm$ 6,1	125,2 $\pm$ 5,2	27,9	1,3
R392W	17580 $\pm$ 1671	22596 $\pm$ 1839	0,0219	46,9 $\pm$ 4,8	58,2 $\pm$ 4,1	11,4	1,3
K393E	16648 $\pm$ 1284	32275 $\pm$ 1905	0,0001	50,5 $\pm$ 3,8	98,3 $\pm$ 6,2	47,9	1,9
K393N	23262 $\pm$ 1719	30064 $\pm$ 1959	0,0007	68,3 $\pm$ 7,8	86,6 $\pm$ 8,7	18,3	1,3
K393Q	19722 $\pm$ 1445	32686 $\pm$ 1866	0,0001	60,3 $\pm$ 4,6	99,9 $\pm$ 6,6	39,6	1,7
K393T	18084 $\pm$ 1183	23886 $\pm$ 1214	0,0009	55,7 $\pm$ 4,1	73,6 $\pm$ 4,8	17,9	1,3
L394I	30400 $\pm$ 2425	41644 $\pm$ 3334	0,0067	98,5 $\pm$ 13	135,5 $\pm$ 17,6	37,0	1,4
L394Q	11635 $\pm$ 1091	17701 $\pm$ 1268	0,0006	36,5 $\pm$ 5,1	57 $\pm$ 6,8	20,5	1,5
L394R	16836 $\pm$ 1562	25594 $\pm$ 1826	0,0005	53,6 $\pm$ 6,9	83 $\pm$ 10,3	29,4	1,5
G395R	2850 $\pm$ 220	5995 $\pm$ 589	0,0001	8 $\pm$ 0,8	17,4 $\pm$ 2,4	9,4	2,1
F396C	11516 $\pm$ 725	15447 $\pm$ 607	0,0001	45,5 $\pm$ 2,6	61,5 $\pm$ 2,3	16,0	1,3
F396I	12835 $\pm$ 938	20028 $\pm$ 1684	0,0001	51,3 $\pm$ 4	80,2 $\pm$ 7,2	28,9	1,6
F396L	16519 $\pm$ 1148	29921 $\pm$	0,0001	65 $\pm$ 3,8	119,2 $\pm$ 4,7	54,3	1,8

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		1158					
F396V	20066 ± 1220	24860 ± 1682	0,0193	79,5 ± 4,6	99,3 ± 7,1	19,7	1,2
Y397C	4930 ± 944	11372 ± 1534	0,0001	18,4 ± 4,2	41,1 ± 7,1	22,7	2,3
Y397F	20498 ± 833	26411 ± 932	0,0001	71,3 ± 2,5	92,6 ± 3,8	21,3	1,3
Y397H	14821 ± 1007	21935 ± 1308	0,0002	51,1 ± 2,4	76,7 ± 3,8	25,5	1,5
Y397N	3438 ± 291	6232 ± 402	0,0001	13,5 ± 1	24,8 ± 1,7	11,4	1,8
Y397S	4624 ± 362	9056 ± 406	0,0001	16 ± 1	31,6 ± 1,4	15,7	2,0
E398G	12507 ± 771	15528 ± 885	0,0057	43,4 ± 2,3	54,9 ± 3,8	11,5	1,2
E398Q	22163 ± 1206	26967 ± 1243	0,0018	76,7 ± 3,2	94,4 ± 4,7	17,6	1,2
W399G	21476 ± 1276	28481 ± 1315	0,0007	74,8 ± 4,2	99,2 ± 4,3	24,3	1,3
W399R	15451 ± 1268	23299 ± 1725	0,0002	53,6 ± 3,9	81,2 ± 5,4	27,6	1,5
T400A	12742 ± 1056	26604 ± 1720	0,0001	41,8 ± 3,5	86,2 ± 5	44,4	2,1
T400I	8922 ± 851	14017 ± 1295	0,0001	28,3 ± 1,6	44 ± 2,2	15,7	1,6
T400N	21166 ± 1602	31312 ± 1522	0,0001	68,6 ± 4	103,1 ± 5,7	34,5	1,5
T400P	8423 ± 755	28286 ± 2670	0,0001	27,5 ± 2,1	89 ± 6,1	61,4	3,4
T400S	17855 ± 1480	27106 ±	0,0004	59 ± 5,6	86,8 ± 5	27,8	1,5

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
		1992					
S401A	18412 $\pm$ 2150	23425 $\pm$ 1714	0,0045	56,4 $\pm$ 3,2	74,9 $\pm$ 3,9	18,5	1,3
S401L	8799 $\pm$ 918	15148 $\pm$ 1020	0,0002	33,1 $\pm$ 3,6	57,3 $\pm$ 3,5	24,2	1,7
S401T	13582 $\pm$ 1242	23965 $\pm$ 1621	0,0001	43,3 $\pm$ 2,8	75,7 $\pm$ 3,9	32,4	1,8
R402G	19518 $\pm$ 1866	31224 $\pm$ 2455	0,0004	74,8 $\pm$ 8,3	121,1 $\pm$ 11,4	46,3	1,6
R402M	23649 $\pm$ 2051	33639 $\pm$ 1954	0,0013	87,4 $\pm$ 6,3	131,8 $\pm$ 10,8	44,4	1,4
R402S	25974 $\pm$ 2272	32424 $\pm$ 2592	0,0266	96,9 $\pm$ 8,1	128,7 $\pm$ 13,4	31,7	1,3
R402T	22606 $\pm$ 1743	30958 $\pm$ 2697	0,0083	81,4 $\pm$ 6,4	106,4 $\pm$ 4,9	25,0	1,4
R402W	14605 $\pm$ 1371	21501 $\pm$ 1053	0,0004	56,7 $\pm$ 6,4	83 $\pm$ 4,8	26,3	1,5
L403F	30710 $\pm$ 1843	37991 $\pm$ 1546	0,0004	91,4 $\pm$ 3,2	115 $\pm$ 4,6	23,6	1,2
L403V	26390 $\pm$ 767	32130 $\pm$ 807	0,0001	80,3 $\pm$ 3,2	98,8 $\pm$ 4,6	18,5	1,2
R404G	22301 $\pm$ 810	32168 $\pm$ 1138	0,0001	68,4 $\pm$ 3,3	98,7 $\pm$ 4,8	30,3	1,4
R404I	33222 $\pm$ 1740	44883 $\pm$ 3650	0,0015	99,7 $\pm$ 4,3	134,4 $\pm$ 9,5	34,7	1,4
R404K	30197 $\pm$ 1649	39268 $\pm$ 2115	0,0002	90,1 $\pm$ 3,4	118,5 $\pm$ 5,8	28,4	1,3

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
R404S	33060 $\pm$ 1443	42020 $\pm$ 2092	0,0002	100,3 $\pm$ 4,5	128 $\pm$ 6,9	27,7	1,3
R404T	28304 $\pm$ 1734	37173 $\pm$ 1791	0,0001	85 $\pm$ 4,5	112,7 $\pm$ 5,4	27,8	1,3
S405G	17071 $\pm$ 2013	21938 $\pm$ 1964	0,0158	49,4 $\pm$ 4,6	64,7 $\pm$ 4,6	15,3	1,3
H406D	36477 $\pm$ 2031	46168 $\pm$ 3080	0,0072	94,2 $\pm$ 3,9	118 $\pm$ 5,6	23,8	1,3
H406L	19135 $\pm$ 1127	23089 $\pm$ 1299	0,0283	81,5 $\pm$ 3,6	99,4 $\pm$ 5,2	17,9	1,2
H406Q	23925 $\pm$ 1238	30984 $\pm$ 1471	0,0007	99,3 $\pm$ 3,5	130,4 $\pm$ 6,2	31,1	1,3
I407L	9275 $\pm$ 775	14136 $\pm$ 1118	0,0009	37,8 $\pm$ 2,6	58,9 $\pm$ 4,7	21,1	1,5
I407M	6020 $\pm$ 370	12673 $\pm$ 641	0,0001	24,9 $\pm$ 1,2	53 $\pm$ 2,5	28,1	2,1
I407T	5565 $\pm$ 419	9751 $\pm$ 458	0,0001	23,1 $\pm$ 1,5	40,8 $\pm$ 1,7	17,7	1,8
N408D	15729 $\pm$ 571	23783 $\pm$ 870	0,0001	65,8 $\pm$ 1,8	99,8 $\pm$ 3,3	34,0	1,5
N408H	4294 $\pm$ 289	5224 $\pm$ 232	0,0042	17,8 $\pm$ 0,9	22 $\pm$ 1	4,2	1,2
N408T	25401 $\pm$ 1693	33264 $\pm$ 1531	0,0007	97,2 $\pm$ 6	129 $\pm$ 6,2	31,8	1,3
P409L	5691 $\pm$ 1184	11404 $\pm$ 1867	0,0007	19,9 $\pm$ 3,5	41,1 $\pm$ 5,2	21,2	2,0
T410S	13723 $\pm$ 1986	28944 $\pm$ 3416	0,0001	47,1 $\pm$ 6	99,1 $\pm$ 9,6	52,0	2,1
G411A	9911 $\pm$ 610	15641 $\pm$ 698	0,0001	34,3 $\pm$ 2,1	54,1 $\pm$ 2,3	19,8	1,6
G411C	9940 $\pm$ 492	13530 $\pm$ 529	0,0001	34 $\pm$ 1,3	46,6 $\pm$ 1,4	12,5	1,4

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
G411V	428 ± 38	4594 ± 128	0,0001	1,6 ± 0,2	16,2 ± 0,8	14,6	10,7
T412A	11226 ± 412	20104 ± 484	0,0001	39,5 ± 2,3	70,5 ± 3,1	31,0	1,8
T412I	4553 ± 335	13268 ± 538	0,0001	15 ± 0,9	44 ± 1,4	29,0	2,9
T412S	14822 ± 1059	20447 ± 906	0,0003	51,5 ± 4	70,4 ± 2,7	18,9	1,4
V413F	6626 ± 534	9755 ± 657	0,0013	21,6 ± 1,4	32 ± 1,6	10,3	1,5
V413G	1065 ± 60	2930 ± 303	0,0001	3,6 ± 0,2	9,5 ± 0,9	5,9	2,8
V413I	26821 ± 1450	33410 ± 2091	0,0014	93,8 ± 6,9	117,2 ± 9,7	23,3	1,3
L414F	16323 ± 958	25092 ± 844	0,0001	56,7 ± 3,5	87 ± 2,6	30,3	1,5
L414V	9522 ± 515	14805 ± 636	0,0001	31,4 ± 1,3	49,1 ± 1,7	17,7	1,6
L415H	11323 ± 474	14204 ± 528	0,0001	39,1 ± 1,3	49,2 ± 1,5	10,0	1,3
L415I	26954 ± 887	32699 ± 1144	0,0004	93,6 ± 3,1	113,1 ± 3	19,4	1,2
Q416E	22022 ± 886	27625 ± 1201	0,0009	76,4 ± 2,9	95,7 ± 3,9	19,3	1,3
Q416H	29518 ± 1787	41306 ± 2269	0,0001	96,6 ± 3,7	136,2 ± 6,1	39,7	1,4
Q416L	31088 ± 1385	38168 ± 1637	0,0024	107,5 ± 4,2	132,2 ± 5,4	24,7	1,2
L417I	29869 ± 2186	36566 ± 1460	0,0013	98,1 ± 5,4	122 ± 5	24,0	1,2
E418A	25155 ± 910	33780 ± 1103	0,0001	84,1 ± 3,2	112,8 ± 3,9	28,7	1,3
E418D	26797 ± 1152	32116 ± 1602	0,0096	79,6 ± 3,5	97,2 ± 6,5	17,5	1,2
E418K	10503 ± 452	16154 ± 633	0,0001	35,2 ± 1,7	54 ± 2,3	18,8	1,5

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
E418Q	25651 $\pm$ 1049	31249 $\pm$ 1099	0,0009	85,8 $\pm$ 3,6	103,9 $\pm$ 3,3	18,1	1,2
N419I	12161 $\pm$ 966	16825 $\pm$ 757	0,0001	36,1 $\pm$ 2,8	51 $\pm$ 3,3	14,9	1,4
N419S	26543 $\pm$ 1425	35911 $\pm$ 2777	0,0013	69,5 $\pm$ 3,6	93,3 $\pm$ 5,8	23,9	1,4
N419T	24406 $\pm$ 1544	35654 $\pm$ 2884	0,0001	64,6 $\pm$ 4,4	92,7 $\pm$ 6,3	28,2	1,5
N419Y	12788 $\pm$ 858	19160 $\pm$ 838	0,0001	37,9 $\pm$ 2,4	57,8 $\pm$ 3,3	19,9	1,5
T420K	20374 $\pm$ 1876	27866 $\pm$ 1129	0,0007	60,6 $\pm$ 3,8	86,6 $\pm$ 4,1	26,1	1,4
T420P	17155 $\pm$ 1546	26139 $\pm$ 851	0,0001	51,6 $\pm$ 3,4	82,1 $\pm$ 4,3	30,5	1,5
T420R	15732 $\pm$ 1356	26243 $\pm$ 771	0,0001	48,1 $\pm$ 3,4	82,4 $\pm$ 4,3	34,3	1,7
T420S	23505 $\pm$ 1306	32465 $\pm$ 897	0,0001	71,4 $\pm$ 2,6	101,5 $\pm$ 4,6	30,1	1,4
M421I	19000 $\pm$ 943	33949 $\pm$ 1412	0,0001	65,7 $\pm$ 2,5	118,9 $\pm$ 6	53,2	1,8
M421K	36942 $\pm$ 3086	45754 $\pm$ 1808	0,0004	123,9 $\pm$ 4,9	159,6 $\pm$ 6,2	35,7	1,2
M421L	21513 $\pm$ 1479	28263 $\pm$ 1128	0,0001	65,6 $\pm$ 3,4	87,5 $\pm$ 3,7	21,9	1,3
M421R	27913 $\pm$ 817	36429 $\pm$ 989	0,0001	87,1 $\pm$ 3,8	114,2 $\pm$ 5,5	27,1	1,3
M421T	14666 $\pm$ 828	21185 $\pm$ 707	0,0001	44,6 $\pm$ 1,8	66,2 $\pm$ 3,1	21,6	1,4
Q422P	27059 $\pm$ 2022	45170 $\pm$ 1440	0,0001	93,5 $\pm$ 5,9	157,3 $\pm$ 4,4	63,8	1,7
M423I	20857 $\pm$ 918	25268 $\pm$ 1106	0,0036	70,3 $\pm$ 3,6	85,8 $\pm$ 5,3	15,4	1,2

**Таблица 7**

Мутантная форма $\alpha$ -Gal A	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (нмоль/мг/ч.)	р-значение в U-тесте Манна-Уитни	Исходный уровень Активности $\alpha$ -Gal A (% по весу)	10 мкМ мигаластата Активность $\alpha$ -Gal A (% по весу)	Абсолютное увеличение (% WT)	Относительное увеличение
M423K	18352 $\pm$ 1047	24240 $\pm$ 993	0,0002	61,8 $\pm$ 3,8	81,4 $\pm$ 3,8	19,7	1,3
M423L	16037 $\pm$ 874	22114 $\pm$ 1324	0,0011	53,6 $\pm$ 2,8	73,3 $\pm$ 3,8	19,7	1,4
M423T	19669 $\pm$ 956	26392 $\pm$ 1093	0,0001	66,1 $\pm$ 3,5	88,6 $\pm$ 4,2	22,5	1,3
S424L	27072 $\pm$ 1966	33333 $\pm$ 1634	0,0120	69,2 $\pm$ 4,7	88,1 $\pm$ 6,7	18,9	1,2
L425F	26370 $\pm$ 948	36447 $\pm$ 3394	0,0001	91,5 $\pm$ 4,6	125,1 $\pm$ 11,1	33,6	1,4
D427N	33454 $\pm$ 4593	49103 $\pm$ 5890	0,0249	82,4 $\pm$ 7,8	116,6 $\pm$ 7,7	34,2	1,5
L429R	29098 $\pm$ 1230	35876 $\pm$ 1241	0,0004	99,6 $\pm$ 5,3	123,3 $\pm$ 6	23,7	1,2

[00141] В таблице 7 приведены вычисленные величины среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения (SEM). Размерность нмоль/мг/час означает "наномолей свободного 4-MU, высвобождаемых на мг белка в час". WT означает "дикий тип". NC означает "не вычисляется". N/A означает "не применяется".

[00142] **Исходная активность  $\alpha$ -Gal A и ее активность с 10 мкМ мигаластата.** Различия в активности  $\alpha$ -Gal A между лизатами, подвергнутыми инкубации в отсутствие и в присутствии 10 мкМ мигаластата, определяли с использованием одностороннего U-теста Манна-Уитни; увеличение значения

при использовании 10 мкМ мигаластата с  $p < 0,05$  считали значимым. "BLD" означает, что среднее значение активности  $\alpha$ -Gal A было ниже предела выявления ( $< 142$  нмоль/мг/час).

[00143] Исходная активность  $\alpha$ -Gal A (% WT) = (активность  $\alpha$ -Gal A в лизатах клеток, трансфицированных мутантной формой, без мигаластата  $\div$  активность  $\alpha$ -Gal A в лизатах клеток, трансфицированных диким типом, без мигаластата) \* 100.

[00144] Активность  $\alpha$ -Gal A с 10 мкМ мигаластата (% WT) = (активность  $\alpha$ -Gal A в лизатах клеток, трансфицированных мутантной формой, подвергнутых инкубации с 10 мкМ мигаластата  $\div$  активность  $\alpha$ -Gal A в лизатах клеток, трансфицированных диким типом, без мигаластата) \* 100.

[00145] Абсолютное увеличение (% WT) = активность  $\alpha$ -Gal A с 10 мкМ мигаластата (% WT) минус исходная активность  $\alpha$ -Gal A (% WT).

[00146] Относительное увеличение представляет собой активность  $\alpha$ -Gal A с 10 мкМ мигаластата в лизатах клеток, трансфицированных мутантной формой  $\div$  исходная активность  $\alpha$ -Gal A в лизатах клеток, трансфицированных мутантной формой, подвергнутых инкубации без мигаластата.

[00147] Как можно увидеть из таблицы 7, новые мутации  $\alpha$ -Gal A, перечисленные в таблице 2, демонстрировали *in vitro* ответ на инкубацию с мигаластатом, который соответствовал критерию восприимчивости к лечению. Соответственно, предполагают, что пациенты с такими мутациями будут поддаваться лечению посредством терапии с помощью мигаластата, как описано в данном документе.

[00148] В некоторых случаях набор электронных компонентов может обмениваться данными для определения прогнозируемого результата применения мигаластата или соли мигаластата на основе данных о мутациях, представляющих одну или несколько мутаций. Прогнозируемый результат может быть основан, например, на том, идентифицирована ли мутация,

представленная в данных о мутации, в хранилище данных, и/или какие значения данных связаны с идентификацией в хранилище данных.

**[00149]** На фиг. 4 показана иллюстративная система 400 взаимодействия для создания классификаций лечения на основе данных о мутациях. Изображенные компоненты (например, системы) могут взаимодействовать друг с другом через одну или несколько сетей (например, Интернет, глобальную сеть, локальную сеть, Интернет или соединение ближнего радиуса действия).

**[00150]** Система 400 взаимодействия может включать в себя систему 405 поставщика услуг, которая может быть связана с поставщиком услуг, предоставляющим помощь субъекту. Поставщик может предусматривать (например) врача, медсестру, поликлинику, больницу и т. д. Субъект может предусматривать человека (например, мужчину или женщину), у которого диагностировано или предварительно диагностировано наличие болезни Фабри и/или диагностировано или предварительно диагностировано наличие нарушения, связанного с активностью  $\alpha$ -Gal A. Система 405 поставщика может собирать данные субъекта, соответствующие данным из различных источников. Например, некоторые данные субъекта могут быть собраны локально как результат информации, предоставленной непосредственно от субъекта поставщику, например демографические сведения, профили симптомов и/или история лечения. Некоторые данные субъекта могли быть первоначально собраны и/или выявлены в лабораторной системе 410, например, данные о посевах мочи (например, указывающие, было ли выявлено что-либо из протеинурии, альбуминурии или накопления Lyso-Gb3 в образце мочи субъекта) и/или данные об анализе крови (например, характеризующие активность фермента  $\alpha$ -галактозидазы A и/или указывающие, было ли выявлено накопление Lyso-Gb3 в образце крови субъекта). Некоторые данные субъекта могут быть собраны системой 415 секвенирования, которая может секвенировать один или несколько генов и/или выявлять одну или несколько мутаций. Например, может быть секвенирован ген GLA и может быть проведен анализ выявления мутаций для идентификации любой мутации в гене GLA (например, любого

однонуклеотидного полиморфизма или структурной мутации). С помощью системы 415 секвенирования можно идентифицировать и/или представлять мутацию в виде нуклеотидной мутации, мутации белковой последовательности и т. д.

**[00151]** В некоторых случаях система 405 поставщика отправляет запросы о данных субъекта (например, с идентификатором субъекта) непосредственно в лабораторную систему 410 и/или систему 415 секвенирования, возможно вместе с указанием того, что субъект разрешил поставщику использование данных (например, авторизация предоставляется посредством подписи). В некоторых случаях одна или обе из лабораторной системы 410 и системы 415 секвенирования передают данные субъекта в координирующую систему 420 управления доступом, которая контролирует и управляет центральным (например, удаленным и/или облачным) хранилищем данных 425 субъекта. Система 420 управления доступом может выполнять процессы группирования данных, синхронизации и авторизации. Например, в системе 420 управления доступом могут использоваться белый список, черный список, криптографическая методика и/или методика проверки учетной записи, чтобы определить, следует ли обновлять хранилище данных 425 субъекта на основе данных из данной системы и/или следует ли передавать запрошенные данные из хранилища данных 425 субъекта в данную систему. Для иллюстрации, в системе 420 управления доступом может требоваться использование частного информационного узла (поддерживаемого совместно используемым секретным ключом) между системой поставщика и системой управления доступом для передачи любых данных субъекта в систему поставщика. В качестве другого примера процесс синхронизации данных может, в случае выявления несогласованных данных, удалять старое значение данных и использовать более новое значение данных, сохранять каждое из старых и новых значений данных, присваивать достоверность одному или обоим старым и новым значениям данным (например, на основе надежности источника данных, степени, в которой значение данных представлено в группе пациентов) и т. д.

**[00152]** Система 405 поставщика может отправлять запрос в систему 430 классификации мутаций, чтобы сгенерировать прогностический показатель или прогностический вывод для субъекта. Запрос может включать в себя или может сопровождаться по меньшей мере некоторыми данными субъекта, такими как данные о последовательности (например, соответствующие одному или нескольким генам) и/или данные о мутации (например, соответствующие одному или нескольким генам).

**[00153]** Прогностический показатель и/или прогностический вывод могут предсказывать в отношении того, будет ли и/или в какой степени данное лечение эффективным в лечении, замедлении и/или предупреждении конкретного состояния. Например, прогностический показатель и/или прогностический вывод могут предсказывать, является ли и/или в какой степени введение мигаластата или соли мигаластата (например, в общем в определенной дозе и/или посредством определенного пути введения) эффективным в лечении болезни Фабри.

**[00154]** Система 430 для классификации мутаций может в некоторых случаях включать в себя веб-сервер 432, по меньшей мере один процессор 433 для обработки данных и энергонезависимую машиночитаемую среду для хранения 434. Веб-сервер 432 обслуживает веб-страницу, которая принимает входные данные, идентифицирующие данные о мутациях. На веб-странице не требуется ввод данных, идентифицирующих субъекта. В некоторых случаях веб-страница может быть выполнена таким образом, что единственными полями входных данных для введения данных, ассоциированных с субъектом, являются данные о последовательностях и/или данные о мутациях. В некоторых случаях веб-страница выполнена таким образом, что может быть загружен файл, с помощью которого идентифицируют последовательность. В некоторых случаях веб-страница выполнена так, чтобы включать вводный компонент, который принимает текстовые вводы, идентифицирующие мутацию. Веб-страница может идентифицировать формат, в котором должны быть представлены

идентификаторы мутаций и/или тип файла, который будет использоваться для загрузки данных о последовательностях.

[00155] При приеме сообщения, которое соответствует запросу в отношении прогностического показателя и/или прогностического вывода, система 430 для классификации мутаций может определять, имеет ли идентификатор мутации (и/или загруженный файл последовательности) правильный формат. В некоторых вариантах осуществления определение надлежащего формата выполняется процессором 433 для обработки данных. Например, формат может требовать, чтобы нуклеотидная мутация включала букву префикса ("с"), за которой следует точка (или это могут быть необязательные компоненты). Формат может дополнительно требовать, чтобы мутация идентифицировала нуклеотид дикого типа, номер нуклеотида и мутантный нуклеотид. Формат может требовать (или разрешать) символ ">" и/или определенный порядок. Например, разрешенный или обязательный формат может включать следующие компоненты в следующем порядке: (необязательно "с.") номер нуклеотида, нуклеотид дикого типа, ">" и мутантный нуклеотид. В качестве другого примера разрешенная или обязательная форма может включать следующие компоненты в следующем порядке: (необязательно "с."), нуклеотид дикого типа, номер нуклеотида и мутантный нуклеотид.

[00156] В некоторых случаях, если идентификатор мутации не соответствует требуемому или разрешенному формату, система 430 для классификации мутаций может возвращать индикацию ошибки веб-сервером 432. В некоторых случаях, если идентификатор мутации, предоставленный в первом формате, не является требуемым или разрешенным форматом, то система 430 для классификации мутаций может генерировать один или несколько предлагаемых идентификаторов во втором формате на основе входных данных и передавать предложенный(-е) идентификатор(-ы) так, чтобы он(-и) был(-и) доступным(-и) в системе 205 поставщика (например, представлен(-ы) на веб-странице), так что может быть выбран один из предложенных идентификаторов во втором формате, или так, чтобы

предложенный(-е) идентификатор(-ы) мог(могли) управлять последующими входными данными. Предлагаемый(-е) идентификатор(-ы) во втором формате может(могут) генерироваться процессором 433 для обработки данных посредством выявления чисел и/или букв в первоначальных входных данных первого формата и реорганизации их таким образом, чтобы они соответствовали разрешенному или требуемому формату (например, и посредством добавления или удаления одного или нескольких символов, таких как "." или ">"). В случаях, когда принимаются данные о последовательности, система 430 для классификации мутаций может идентифицировать одну или несколько мутаций путем сравнения последовательности с эталонной последовательностью.

[00157] Система 430 для классификации мутаций и процессор 433 для обработки данных могут осуществлять поисковый запрос к среде для хранения данных 435 с поддающейся лечению мутацией с использованием представления одной или нескольких мутаций для извлечения данных, которые соответствуют прогнозируемому результату использования каждого из одного или нескольких видов лечения субъектом, имеющим одну или несколько мутаций. Результат может относиться (например) к эффективности и/или низкой частоте побочных эффектов. Один или несколько видов лечения могут включать мигаластат или соль мигаластата. Результат может включать или может быть основан на наблюдаемом результате, таком как результат, полученный на основе испытания с участием людей или эксперимента на животных, в которых в отношении субъектов, имеющих мутацию, применялось лечение, и при этом за их состоянием (например, статусом состояния, таким как статус при болезни Фабри) осуществляли контроль. Результат может альтернативно или дополнительно включать или может быть основан на теоретическом результате, который может быть основан на экспериментах *in vitro*, которые показывают, оказывает ли и/или в какой степени введение соответствующего лечению средства в клетки, имеющие мутацию(-и), целевой эффект (например, повышенную активность  $\alpha$ -Gal). В некоторых случаях в среде для хранения данных 435 с поддающейся лечению мутацией указывается, были ли проведены и проанализированы эксперименты/испытания *in vivo* (например, по сравнению

с наличием только данных *in vitro* или отсутствием данных). В некоторых случаях данные как *in vivo*, так и *in vitro* доступны для по меньшей мере некоторых мутаций, и эти парные данные могут использоваться для получения коэффициента масштабирования и/или функции преобразования для нормализации данных и/или преобразования на основе данных, полученных *in vitro*, в другой масштаб.

**[00158]** С помощью процессора 433 для обработки данных можно выявлять результат поискового запроса из среды для хранения данных 435 с поддающейся лечению мутацией и определять, указывает ли результат поискового запроса на то, что одна или несколько мутаций поддаются данному лечению.

**[00159]** Результат данного поискового запроса может включать одно или несколько из следующего: указание на то, соответствуют ли извлеченные данные данным *in vivo* или теоретическим данным (например, данным, основанным на *in vitro* данных); указание на то, прогнозируется ли эффективность лечения при наличии мутации, идентифицированной входными данными; и/или прогнозируемую величину (например, эффективность, течение времени или возникновение нежелательных явлений) введения средства для лечения при возникновении мутации, идентифицированной входными данными. Указание на то, будет ли лечение прогнозироваться как эффективное, может включать в себя бинарный индикатор. Бинарный индикатор может быть определен на основе того, превышает ли величина требуемого эффекта (наблюдаемого в исследованиях *in vivo* или *in vitro*) предварительно определенный порог величины (например, такой, что медианные или средние значения обработанных и необработанных наборов данных отличаются на по меньшей мере 80%, 50%, 30%, 10% или 5%), находится ли значение  $p$ , соответствующее требуемому эффекту, ниже предварительно определенного порогового значения  $p$  (например, 0,1, 0,05, 0,02, 0,01 или 0,005) и/или находится ли доверительное значение, соответствующее требуемому эффекту, ниже предварительно определенного доверительного порога (например, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% или 99%). Бинарный индикатор может быть определен на основе

того, находится ли величина нежелательного эффекта (наблюдаемого в исследованиях *in vivo* или *in vitro*) ниже предварительно определенного порога величины (например, такого, что медианные или средние значения обработанных и необработанных наборов данных отличаются на менее чем 80%, 50%, 30%, 10% или 5%), находится ли значение  $p$ , соответствующее нежелательному эффекту, выше предварительно определенного порогового значения  $p$  (например, 0,1, 0,05, 0,02, 0,01 или 0,005) и/или находится ли доверительное значение, соответствующее нежелательному эффекту, выше предварительно определенного доверительного порога (например, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% или 99%). Прогнозируемая величина может соответствовать вычитательной или множительной разнице между средними значениями или медианами необработанной и обработанной групп.

[00160] Кроме того, процессор 433 для обработки данных может генерировать выходные данные, указывающие на еще одну поддающуюся лечению мутацию. Выходные данные могут передаваться и предоставляться веб-сервером 432 и/или системой 205 поставщика услуг.

[00161] В некоторых случаях запрос соответствует нескольким мутациям. В среде для хранения данных 435 с поддающейся лечению мутацией не обязательно должны гарантированно включаться данные, соответствующие каждой возможной комбинации мутаций. Таким образом, система 430 для классификации мутаций и процессор 433 для обработки данных могут отдельно извлекать данные, соответствующие каждой отдельной мутации. В некоторых случаях система 430 для классификации мутаций и процессор 433 для обработки данных впоследствии выбирают данные, соответствующие одной мутации. Единичная мутация может соответствовать (например) мутации среди многих мутаций, для которых результаты были наиболее положительными (например, соответствующими показателям, указывающим на наивысшую прогнозируемую эффективность и/или наименьшее прогнозируемое возникновение или величину побочных эффектов), наиболее отрицательными или промежуточными. В некоторых случаях ранжирование присваивается отдельным мутациям в среде

для хранения данных 435 в отношении мутации, поддающейся лечению, так что одиночная мутация идентифицируется как мутация, и эта одиночная мутация выбирается как имеющая самый низкий относительный ранг (при этом низкие ранги превосходят высокие ранги). Ранжирования могут представлять то, насколько мутация преобладает во влиянии на исход лечения заболевания.

[00162] В некоторых случаях одна или несколько классификаций назначаются каждой из одной или нескольких мутаций и/или коллективному набору мутаций (например, если во входных данных идентифицировано несколько). Например, в некоторых случаях с помощью набора 435 мутаций, поддающихся лечению, можно идентифицировать одну или несколько классификаций для каждой представленной мутации. Классификация может соответствовать (например) прогнозируемой величине эффективности, прогнозу того, приведет ли лечение к какой-либо эффективности, временной шкале любой эффективности, прогнозируемой величине нежелательных явлений и/или прогнозу того, будет ли лечение приводить к любым неблагоприятным событиям. В некоторых случаях классификация соответствует преобразованию числового значения одной переменной в категорию той же самой переменной (с использованием одного или нескольких порогов). В некоторых случаях классификация преобразует значения нескольких переменных (например, соответствующие двум или более из следующих значений: прогнозируемая величина эффективности, прогнозируемое проявление эффективности, прогнозируемая величина нежелательного явления и прогнозируемое возникновение нежелательного явления) в одну переменную. Функции кластеризации-преобразования могут быть определены на основе (например) алгоритмов кластеризации, анализа компонентов (например, анализа основных компонентов или анализа независимых компонентов), нейронной сети и/или входных данных пользователя. Классификации могут быть представлены в среде для хранения данных 435 с поддающейся лечению мутацией и/или определены системой 430 для классификации мутаций. Например, с помощью среды для хранения данных 435 с поддающейся лечению мутацией можно ассоциировать каждую мутацию с одной или несколькими классификациями, или с помощью

среды для хранения данных 435 с поддающейся лечению мутацией можно ассоциировать каждую мутацию с одним или несколькими значениями (например, числовыми значениями, двоичными значениями или даже категориальными значениями), которые система 430 для классификации мутаций может обрабатывать для идентификации классификации(-й).

[00163] С помощью системы 450 контроллера хранилища данных можно управлять тем, какие данные включаются в среду для хранения данных 435 с поддающейся лечению мутацией. Например, с помощью системы 450 контроллера хранилища данных можно авторизовать, получать и оценивать сообщения, указывающие на результаты экспериментов и/или результаты исследований, от системы для исследования 455 *in vivo* и/или системы для тестирования 460 *in vitro*. Процесс авторизации может включать (например) проверку того, включена ли система в белый список и/или предоставила ли необходимую информацию для аутентификации. Система 455 для исследования *in vivo* может быть выполнена с возможностью (например) оценки данных, соответствующих клиническому испытанию (например, испытанию фазы I, фазы II или фазы III) или соответствующих эксперименту, проведенному с участием животного организма (человека или отличного от человека животного). В некоторых случаях информацию об авторизации можно дополнительно использовать для разрешения любого конфликта данных. Например, если несколько систем 455 для исследования *in vivo* предоставляют противоречивые результаты в отношении эффективности данного лечения (или степени, в которой данное лечение является эффективным) при выявлении конкретной мутации, в системе 450 контроллера хранилища данных может использоваться список установления приоритетов с тем, чтобы определить, какая из систем 455 для исследования *in vivo* должна управляться. Также могут устраняться конфликты данных, чтобы установить приоритет (например) в отношении данных из исследований, проведенных в соответствии с процедурами клинических испытаний, осуществлявшихся с участием людей, проведенных на млекопитающих и/или проведенных недавно. Система 460 для тестирования *in*

in vitro может быть выполнена с возможностью для (например) оценки данных, соответствующих экспериментам с клеточными культурами.

[00164] После получения результата система 405 поставщика услуг может (но не обязательно) дополнительно обрабатывать результат с учетом дополнительных данных субъекта (например, не связанных с данными генетической последовательности). На основе результата (и любых дополнительных данных) система 405 поставщика услуг может определять подходящую стратегию лечения для субъекта. Лечение может быть выбрано как лечение, ассоциированное с самой высокой прогнозируемой (например, средней, медианой или вероятной) эффективностью, самой низкой прогнозируемой (например, средней, медианой или вероятной) частотой нежелательных явлений или их комбинацией. В некоторых случаях система 405 поставщика услуг отправляет заказ на данное лечение (например, рецепт) в систему 465 фармацевтического учреждения. Субъект или другая организация может вводить средство для лечения пациенту.

[00165] На фиг. 5 продемонстрирован иллюстративный способ применения данных о мутациях для создания прогностических показателей. Способ 500 может осуществляться (например) системой 430 для классификации мутаций. Способ 500 начинается с блока 505, в котором осуществляется доступ к блоку набора данных, хранящему набор данных, с помощью которого идентифицируют для каждой мутации из набора мутаций степень восприимчивости к конкретному типу лечения. Степень чувствительности может указывать (например) на прогнозируемую величину эффективности, прогнозируемое проявление эффективности, прогнозируемую величину нежелательного явления и/или прогнозируемое возникновение нежелательного явления. Тип лечения может включать (например) лечение с помощью мигаластата или соли мигаластата. Степень восприимчивости может ограничиваться конкретной группой субъектов (например, имеющих данное состояние и/или мутацию в конкретном гене). Набор данных может быть получен в результате исследований in vivo (например, человека и/или отличного

от человека животного; примата и/или отличного от примата животного; млекопитающего и/или отличного от млекопитающего животного) и/или исследований *in vitro*. Доступ к набору данных можно получать из одного или нескольких локальных или удаленных хранилищ данных.

**[00166]** В блоке 510 получают сообщение, с помощью которого идентифицируют одну или несколько конкретных мутаций. Например, конкретные мутации могут включать одну или несколько нуклеотидных мутаций и/или одну или несколько белковых мутаций. Конкретная(-ые) мутация(-и) может(могут) соответствовать одному или нескольким генам. Сообщение может быть получено по сети и может быть создано в ответ на предоставление входных данных на веб-странице. Конкретная(-ые) мутация(-и) может(могут) соответствовать конкретному субъекту и может(могут) быть идентифицированы на основе (например) входных данных, полученных от субъекта, поставщика и/или из системы секвенирования.

**[00167]** В блоке 515 осуществляется поисковый запрос в отношении набора данных к блоку набора данных с использованием представления одной или нескольких конкретных мутаций. Набор данных может быть локальным или удаленным по отношению к компьютерной системе, выполняющей поисковый запрос. Поисковый запрос может соответствовать запросу в отношении данных, указывающих на эффект от введения конкретного средства для лечения субъекту, имеющему (одну, некоторые или все) конкретную(-ые) мутацию(-и). Поисковый запрос может (но не обязательно указывать) на конкретную обработку.

**[00168]** Набор данных может включать или может быть основан на экспериментальных данных, которые указывают, повышает ли конкретное лечение активность  $\alpha$ -Gal A и в какой степени. Более конкретно, активность  $\alpha$ -Gal A (например, среднюю или медианную активность) можно определить для клеток дикого типа; каждой из набора мутантных клеток и каждой из набора обработанных мутантных клеток (прошедших конкретную обработку). Набор

данных может включать в себя каждое из этих значений. Набор данных может предусматривать для каждой из набора мутаций долю или процент, с помощью которых сравнивают активность  $\alpha$ -Gal мутантных клеток (имеющих мутацию) с активностью  $\alpha$ -Gal клеток дикого типа, и/или долю или процент, с помощью которых сравнивают активность  $\alpha$ -Gal обработанных мутантных клеток с активностью  $\alpha$ -Gal клеток дикого типа.

[00169] Набор данных может включать в себя для каждого набора мутаций абсолютную разницу между активностью  $\alpha$ -Gal обработанных мутантных клеток и активностью  $\alpha$ -Gal необработанных мутантных клеток и/или абсолютную разницу между относительной активностью  $\alpha$ -Gal обработанных мутантных клеток (по сравнению с таковыми дикого типа) и относительную активность  $\alpha$ -Gal необработанных мутантных клеток. Набор данных может включать в себя для каждого набора мутаций относительную разницу, рассчитанную путем вычитания активности  $\alpha$ -Gal необработанных мутантных клеток из активности  $\alpha$ -Gal обработанных мутантных клеток или путем вычитания относительной активности  $\alpha$ -Gal необработанных мутантных клеток (относительно таковых [дикого типа]) из относительной активности  $\alpha$ -Gal обработанных мутантных клеток.

[00170] Набор данных может включать в себя для каждой из многих мутаций категорию или бинарный индикатор, определяемые на основе одного из вышеупомянутых значений активности. Например, переменная изменения активности  $\Delta$  может быть определена следующим образом:  $\frac{\text{активность}_{\text{обработанных, мутантных}}}{\text{активность}_{\text{WT}}} - \frac{\text{активность}_{\text{необработанных, мутантных}}}{\text{активность}_{\text{WT}}}$ , где *активность* представляет собой активность  $\alpha$ -Gal. Категории могут быть определены следующим образом:  $\Delta \leq 1$ ,  $1 < \Delta \leq 5$ ,  $5 < \Delta \leq 10$ ,  $10 < \Delta \leq 20$  и  $20 < \Delta$ . В качестве другого примера бинарный индикатор может быть установлен на "Поддающийся", в случае если  $\Delta > \text{порога}$ , и "Неназываемый", в случае если  $\Delta \leq \text{порога}$  (например, где порог установлен на 1,0, 2,0, 5,0 или 10,0).

[00171] В качестве другого примера переменная изменения активности  $\Delta$  может быть следующим образом:  $100\% * \text{активность}_{\text{обработанных, мутантных}} / \text{активность}_{\text{необработанных, мутантных}}$ . Категории могут быть определены следующим образом:  $\Delta \leq 100\%$ ,  $100\% < \Delta \leq 105\%$ ,  $105\% < \Delta \leq 110\%$ ,  $110\% < \Delta \leq 150\%$  и  $150\% < \Delta$ . В качестве другого примера бинарный индикатор может быть установлен на "Поддающийся", в случае если  $\Delta > \text{порога}$ , и "Неназываемый", в случае если  $\Delta \leq \text{порога}$  (например, где порог установлен на 100%, 101%, 105% или 110%).

[00172] В блоке 520 может быть выявлен один или несколько результатов поискового запроса. Результат(-ы) поискового запроса может(могут) указывать на степень, в которой субъект, имеющий конкретную мутацию, поддается каждому из одного или нескольких видов лечения (например, с помощью мигаластата и/или соли мигаластата). Результат(-ы) поискового запроса может(могут) указывать на прогнозируемое возникновение и/или величину эффективности и/или частоты нежелательного явления при введении средства для лечения. Результат(-ы) поискового запроса может(могут) включать в себя бинарное указание (например, указывающее на то, поддается(-ются) ли каждая(-ые) конкретная(-ые) мутация(-и) конкретному(-ым) виду(-ам) лечения) и/или числовое или категориальное значение, которое более конкретно указывает на степень, в которой каждая конкретная(-ые) мутация(-и) поддается(-ются) конкретному(-ым) виду(-ам) лечения.

[00173] В некоторых случаях с помощью результата поискового запроса идентифицируют показатель активности  $\alpha$ -Gal A, ассоциированный с мутантными обработанными клетками; мутантными необработанными клетками и/или клетками дикого типа, и/или абсолютные или относительные различия между двумя или более из таких типов клеток.

[00174] В блоке 525 определяется, что показатель соответствует прогнозируемому эффекту от введения средства для лечения (например, идентифицированного конкретного средства для лечения) субъекту, имеющему

конкретную(-ые) мутацию(-и). Показатель может включать в себя один или несколько результатов поискового запроса и/или их обработанной(-ых) версии(-й). Например, может рассчитываться относительная или абсолютная разница между активностью  $\alpha$ -Gal A в обработанных мутантных клетках по сравнению с необработанными мутантными клетками (например, с активностью, представляющей собой абсолютное значение, или относительно активности дикого типа). Кроме того, числовой результат (или его обработанная версия) может быть преобразованы в категориальный или бинарный показатель. Кроме того, если идентифицировано несколько конкретных мутаций, то показатель может представлять собой максимум, минимум, среднее значение или медиану результатов, специфичных для мутации. Показатель может включать прогнозируемое возникновение и/или величину эффективности и/или частоты нежелательного явления при введении средства для лечения.

[00175] В блоке 530 выводится показатель. Выведение показателя может включать (например) осуществление передачи показателя в систему поставщика услуг или устройство субъекта, так что он отображается через интерфейс в системе поставщика услуг или устройстве субъекта. Альтернативно или дополнительно выведение показателя может включать в себя локальное представление и/или сохранение показателя (например, в ассоциации с идентификатором субъекта и/или конкретной(-ыми) мутацией(-ями).

[00176] В некоторых случаях сам показатель указывает и/или сопровождается указанием на то, был ли показатель основан на теоретических данных и/или данных *in vitro*. Например, показатель, созданный на основе данных человека *in vivo*, который указывает на то, что лечение эффективно для лечения данного состояния в отношении данной мутации, может быть дифференциально представлено из показателя, созданного только на основе данных *in vitro* или данных моделирования, которые указывают на аналогичную эффективность в аналогичном контексте. Таким образом, в некоторых случаях доступны четыре потенциальных показателя: поддается лечению на основе данных *in vivo*; не поддается лечению на основе данных *in vivo*; поддается

лечению на основе данных *in vitro* и не поддается лечению на основе данных *in vitro*. В некоторых случаях тип переменной различается между случаями, поддерживаемыми данными *in vivo*, и другими случаями. Например, показатель может представлять собой бинарный индикатор, если он поддерживается данными *in vivo*, но может представлять собой категориальное или числовое значение в других случаях.

[00177] На фиг. 6 продемонстрирован иллюстративный способ применения данных о мутациях для создания прогностических выводов. Способ 600 может осуществляться (например) системой 430 для классификации мутаций, включающей веб-сервер 432, процессор 433 для обработки данных и среду для хранения 434. Способ 600 начинается с блока 605, в котором веб-сервер 432 принимает электронное сообщение, которое соответствует идентификатору одной или нескольких конкретных мутаций. Сообщение может быть получено в виде (например) HTTP-запроса, полученного в обмене сообщениями с веб-страницей. Конкретные мутации могут (но не обязательно) соответствовать одному или нескольким конкретным генам.

[00178] В блоке 610 процессор 433 для обработки данных осуществляет поисковый запрос к хранилищу данных поддающихся лечению мутаций с использованием идентификатора(-ов) конкретной(-ых) мутации(-й). Хранилище данных поддающихся лечению мутаций может быть локальным или удаленным по отношению к компьютерной системе, осуществляющей передачу поискового запроса. Поисковый запрос может соответствовать запросу в отношении данных, указывающих на эффект от введения конкретного средства для лечения субъекту, имеющему (одну, некоторые или все) конкретную(-ые) мутацию(-и). Поисковый запрос может (но не обязательно указывать) на конкретную обработку. Среда для хранения данных 435 поддающихся лечению мутаций может включать в себя один или несколько типов данных и/или характеристик, как описано в отношении набора данных, к которому осуществляется поисковый запрос в блоке 500 в способе 500.

[00179] В некоторых случаях среда для хранения данных 435 избирательно перечисляет поддающиеся лечению мутации и/или сохраняет данные для мутаций, которые, как определено, поддаются данному лечению (например, мигаластатом или солью мигаластата). Например, мутации могут быть выборочно идентифицированы для включения в хранилище данных мутаций, поддающихся лечению, в случае если данные *in vivo* указывают на то, что лечение является эффективным при наличии мутации, и/или в случае если данные *in vitro* указывают на то, что введение средства для лечения в клетки, содержащие мутацию, приводит к требуемому эффекту (например, повышению абсолютной активности  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере пороговую величину по сравнению с необработанными случаями или повышение активности  $\alpha$ -Gal A по сравнению со случаями дикого типа на по меньшей мере пороговую величину по сравнению с необработанными мутантными случаями).

[00180] В блоке 615 процессором 433 для обработки данных может быть выявлен один или несколько результатов поискового запроса. Результат(-ы) запроса может(могут) указывать, поддается ли конкретная мутация (или каждая из многих идентифицированных конкретных мутаций) конкретному лечению. Результат запроса может указывать, была ли конкретная мутация представлена в хранилище данных поддающихся лечению мутаций и/или результат поискового запроса может включать одно или несколько значений, ассоциированных с идентификатором конкретной мутации в хранилище данных поддающихся лечению мутаций (например, указание на эффект лечения в случае введения конкретного средства для лечения и/или указание на тип эксперимента или исследования, используемых для выявления такого эффекта).

[00181] В блоке 620 процессор 433 для обработки данных создает один или несколько выходных данных, указывающих на целесообразность одного или нескольких видов лечения для субъекта, имеющего конкретную(-ые) мутацию(-и). Выходные данные могут включать или могут создаваться на основе результата(-ов) запроса. Например, если оцениваются несколько конкретных мутаций, то выходные данные могут включать результат поискового запроса для

каждой из конкретных мутаций или максимальный, средний, медианный или минимальный результаты. Для иллюстрации этого выходные данные могут указывать на то, что несколько конкретных мутаций коллективно поддаются лечению, если результаты поискового запроса показывают, что по меньшей мере одна из конкретных мутаций индивидуально поддается лечению. Часть выходных данных может быть в числовой, бинарной и/или категориальной форме. Выходные данные могут быть числовыми, категориальными или бинарными. В некоторых случаях числовые и/или категориальные входные данные представляют повышенную целесообразность в виде прогнозируемого возникновения и/или прогнозируемой величины увеличения эффекта и/или в виде прогнозируемого возникновения и/или прогнозируемой величины увеличения неблагоприятного события.

**[00182]** В блоке 625 выходные данные передаются процессором 433 для обработки данных к веб-серверу 432 или в систему 205 поставщика услуг. Например, выходные данные могут передаваться в систему поставщика услуг или устройство субъекта так, что они отображаются через интерфейс в системе поставщика услуг или устройстве субъекта.

**[00183]** На фиг. 7 продемонстрированы иллюстративные представления мутаций, которые следует применять для облегчения оценок эффектов на основе мутаций. Например, представлены два разных формата для представления нуклеотидных мутаций. Каждый включает аминокислоту дикого типа (первую аминокислоту) и мутантную аминокислоту (вторую аминокислоту), а также положение аминокислоты. Таким образом, определение того, соответствует ли данный символ или строка символов букве, числу, многозначному числу и т. д., может указывать, какие (если таковые имеются) из вышеперечисленных полей представлены символом или строкой символов. Это определение может облегчить автоматическую или предполагаемую трансформацию формата мутации. Третий столбец представляет собой представление различных мутаций белковой последовательности, которые дополнительно передают белки дикого типа и мутантные белки и положения.

[00184] На фиг. 8 продемонстрирован иллюстративный интерфейс для облегчения классификаций видов лечения на основе мутаций. Изображенный интерфейс предоставляет информацию, которая указывает форматы, в которых должны быть идентифицированы мутации. В показанном примере искомая мутация не соответствует формату. Возвращаемый результат предполагает несколько представлений мутации, которые могут соответствовать входным данным. Рассмотренные выше способы, системы и устройства являются примерами. В различных конфигурациях могут отсутствовать, заменяться или добавляться различные процедуры или компоненты по мере необходимости. Например, в альтернативных конфигурациях способы могут осуществляться в порядке, отличном от описанного порядка, и/или различные стадии могут добавляться, исключаться и/или объединяться. Кроме того, признаки, описанные в отношении определенных конфигураций, могут быть объединены в различных других конфигурациях. Различные аспекты и элементы конфигураций могут быть объединены аналогичным образом. Кроме того, технология развивается, и таким образом многие элементы являются примерами и не ограничивают объем настоящего изобретения или формулы изобретения.

[00185] Конкретные подробности приведены в описании для обеспечения полного понимания иллюстративных конфигураций, включая варианты осуществления. Однако конфигурации могут практиковаться без этих конкретных подробностей. Например, хорошо известные схемы, способы, алгоритмы, структуры и методики показаны без ненужных подробностей, чтобы избежать затруднения понимания конфигураций. Настоящее описание предоставляет только примеры конфигураций и не ограничивает объем, применимость или конфигурации пунктов формулы изобретения. Точнее предыдущее описание конфигураций предоставит специалистам в данной области описание, дающее возможность осуществлять описанные методики. В функцию и расположение элементов могут быть внесены различные изменения, не выходя за рамки сути или объема настоящего изобретения.

[00186] Кроме того, конфигурации могут быть описаны как способ, который изображается в виде структурной схемы или блок-схемы. Хотя каждая операция может описываться как последовательный способ, многие операции могут осуществляться параллельно или одновременно. Кроме того, порядок операций может быть изменен. Способ может иметь дополнительные операции, не показанные на фигуре. Кроме того, примеры способов можно осуществлять с помощью аппаратного обеспечения, программного обеспечения, программно-аппаратного обеспечения, промежуточного программного обеспечения, микрокода, языков описания аппаратного обеспечения или любой их комбинации. При осуществлении в программном обеспечении, встроенном программном обеспечении, промежуточном программном обеспечении или микрокоде, программный код или сегменты кода для выполнения необходимых задач могут храниться на энергонезависимом машиночитаемом носителе, таком как хранилище данных. Описанные задачи могут выполнять процессоры.

[00187] После описания нескольких иллюстративных конфигураций можно использовать различные модификации, альтернативные конструкции и эквиваленты, не выходя за рамки сути настоящего изобретения. Например, вышеуказанные элементы могут быть компонентами более крупной системы, где другие правила могут иметь приоритет или иным образом изменять применение технологии. Кроме того, ряд операций может быть предпринят до, во время или после рассмотрения вышеперечисленных элементов. Соответственно, приведенное выше описание не ограничивает объем формулы изобретения.

[00188] Используемые в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа включает ссылку во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на "пользователя" включает множество таких пользователей, а ссылка на "процессор" включает ссылку на один или несколько процессоров и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и т. п.

[00189] Также слова "содержать", "содержащий", "содержит в себе", "содержащий в себе", "включать", "включающий" и "включает" при использовании в данном описании и в последующей формуле изобретения предназначены для указания присутствия заявленных характеристик, целых чисел, компонентов или операций, однако они не исключают наличия или добавления одной или нескольких других характеристик, целых чисел, компонентов, операций, действий или групп.

[00190] В патентной и научной литературе, на которую ссылаются в данном документе, представлены сведения, доступные специалистам в данной области. Все патенты США и опубликованные или неопубликованные заявки на патенты США, приводимые в данном документе, включены посредством ссылки. Все опубликованные зарубежные патенты и патентные заявки, приводимые в данном документе, таким образом, включены посредством ссылки. Все остальные опубликованные источники, документы, монографии и научная литература, приводимые в данном документе, таким образом, включены посредством ссылки.

[00191] Несмотря на то, что настоящее изобретение было конкретно показано и описано со ссылкой на предпочтительные варианты осуществления, специалистам в данной области будет понятно, что в него можно внести различные изменения по форме и деталям, без отступления от объема настоящего изобретения, охватываемого прилагаемой формулой изобретения.

## Опубликованная формула изобретения

1. Способ лечения болезни Фабри у субъекта, включающий

доступ к информации о мутации, соответствующей субъекту, при этом с помощью информации о мутации идентифицируют одну или несколько мутаций  $\alpha$ -галактозидазы А;

определение на основе информации о мутации того, что у субъекта имеется по меньшей мере одна мутация, указанная в таблице 2; и

введение мигаластата или его соли субъекту, у которого установлено наличие по меньшей мере одной мутации, указанной в таблице 2.

2. Способ по п. 1, где определение наличия у субъекта по меньшей мере одной мутации, указанной в таблице 2, включает

иницирование поискового запроса к хранилищу данных, с помощью которого идентифицируют две или более мутаций из набора мутаций, указанных в таблице 2; и

получение результата поискового запроса, с помощью которого идентифицируют по меньшей мере одну мутацию, представленную в информации о мутации, а также в таблице 2.

3. Способ по п. 2, где с помощью хранилища данных дополнительно идентифицируют две или более мутаций из другого набора мутаций, указанных в таблице 1.

4. Способ по п. 2 или п. 3, где хранилище данных включает по меньшей мере 50% набора мутаций, указанных в таблице 2.

5. Способ по любому из пп. 2-4, где поисковый запрос инициируется посредством доступа к конкретной веб-странице, размещенной на веб-сервере, который управляет хранилищем данных, с помощью которого идентифицируют по меньшей мере некоторые из мутаций в таблице 2.

6. Способ по любому из пп. 2-4, где поисковый запрос инициируют посредством

доступа к определенной веб-странице на веб-сайте;

предоставления входных данных на конкретной веб-странице, с помощью которой идентифицируют по меньшей мере часть информации о мутации; и

выбора на веб-странице опции отправки на веб-сервер электронного запроса на выполнение поискового запроса, при этом электронный запрос включает в себя представление входных данных;

где результат поискового запроса принимается от веб-сервера в ответ на поисковый запрос и отображается на конкретной веб-странице или другой веб-странице на веб-сайте.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где по меньшей мере одна мутация предусматривает одну или несколько мутаций  $\alpha$ -галактозидазы А по аминокислотным остаткам 5-14, 17-18, 20-30, 32-33, 36-39, 41, 43, 45-46, 48, 50-51, 53-56, 58-62, 64-89, 91, 96-99, 101-102, 104-110, 113-117, 121, 123-131, 133, 135-141, 143-153, 156-162, 164-167, 169, 171, 173, 175-178, 180-182, 184-201, 203, 204, 206-222, 224, 227-230, 232-233, 235, 237-261, 263-265, 267-270, 272-273, 275, 277-278, 280-286, 288-289, 291-292, 294-295, 297-300, 302-304, 306-322, 324-327, 329-339, 341, 343-344, 346-357, 359, 362-371, 373-377, 379-381, 383-388, 391-425, 427, 429 или любой их комбинации, где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

8. Способ по любому из пп. 1-6, где по меньшей мере одна мутация предусматривает одну или несколько мутаций  $\alpha$ -галактозидазы А по аминокислотным остаткам -14, 17-18, 20-30, 32-33, 36-39, 41, 43, 45-46, 48, 50-51, 53-56, 58-62, 64-89, 91, 96-99 или любой их комбинации, где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

9. Способ по любому из пп. 1-6, где по меньшей мере одна мутация предусматривает одну или несколько мутаций  $\alpha$ -галактозидазы А по аминокислотным остаткам 101-102, 104-110, 113-117, 121, 123-131, 133, 135-141, 143-153, 156-162, 164-167, 169, 171, 173, 175-178, 180-182, 184-201 или любой их комбинации, где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

10. Способ по любому из пп. 1-6, где по меньшей мере одна мутация предусматривает одну или несколько мутаций  $\alpha$ -галактозидазы А по аминокислотным остаткам 203, 204, 206-222, 224, 227-230, 232-233, 235, 237-261, 263-265, 267-270, 272-273, 275, 277-278, 280-286, 288-289, 291-292, 294-295, 297-300 или любой их комбинации, где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

11. Способ по любому из пп. 1-6, где по меньшей мере одна мутация предусматривает одну или несколько мутаций  $\alpha$ -галактозидазы А по аминокислотным остаткам 302-304, 306-322, 324-327, 329-339, 341, 343-344, 346-357, 359, 362-371, 373-377, 379-381, 383-388 или любой их комбинации, где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

12. Способ по любому из пп. 1-6, где по меньшей мере одна мутация предусматривает одну или несколько мутаций  $\alpha$ -галактозидазы А по аминокислотным остаткам 391-425, 427, 429 или любой их комбинации, где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 5, который предусматривает N5D или N5K;

по аминокислотному остатку 6, который предусматривает P6L, P6Q, P6R, P6S или P6T;

по аминокислотному остатку 7, который предусматривает E7D, E7K, E7V;

по аминокислотному остатку 8, который предусматривает L8I, L8P, L8Q;

по аминокислотному остатку 9, который предусматривает H9L, H9Q, H9R или H9Y;

по аминокислотному остатку 10, который предусматривает L10M, L10P, L10Q, L10R или L10V;

по аминокислотному остатку 11, который предусматривает G11C, G11D, G11R, G11S или G11V;

по аминокислотному остатку 12, который предусматривает C12G, C12R, C12S или C12Y;

по аминокислотному остатку 13, который предусматривает A13E или A13G;

по аминокислотному остатку 14, который предусматривает L14F, L14H или L14V;

по аминокислотному остатку 17, который предусматривает R17C, R17G, R17H, R17P или R17S;

по аминокислотному остатку 18, который предусматривает F18I или F18L;

по аминокислотному остатку 20, который предусматривает A20G;

по аминокислотному остатку 21, который предусматривает L21H;

по аминокислотному остатку 22, который предусматривает V22A, V22F, V22I или V22L;

по аминокислотному остатку 23, который предусматривает S23P или S23T;

по аминокислотному остатку 24, который предусматривает W24S, или

по аминокислотному остатку 25, который предусматривает D25H;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 26, который предусматривает I26N;

по аминокислотному остатку 27, который предусматривает P27A, P27L, P27S или P27T;

по аминокислотному остатку 28, который предусматривает G28E, G28R или G28W;

по аминокислотному остатку 29, который предусматривает A29G, A29P или A29V;

по аминокислотному остатку 30, который предусматривает R30G;

по аминокислотному остатку 32, который предусматривает L32M, L32Q, L32R или L32V;

по аминокислотному остатку 33, который предусматривает D33A, D33E или D33V;

по аминокислотному остатку 36, который предусматривает L36M или L36V;

по аминокислотному остатку 37, который предусматривает A37E, A37G или A37S;

по аминокислотному остатку 38, который предусматривает R38G, R38M или R38W;

по аминокислотному остатку 39, который предусматривает T39A, T39K, T39M, T39R или T39S;

по аминокислотному остатку 41, который предусматривает T41A, T41N или T41S;

по аминокислотному остатку 43, который предусматривает G43A;

по аминокислотному остатку 45, который предусматривает L45M или L45V;

по аминокислотному остатку 46, который предусматривает H46D, H46N или H46Q;

по аминокислотному остатку 48, который предусматривает E48A, или

по аминокислотному остатку 50, который предусматривает F50Y;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 51, который предусматривает M51R, M51T или M51V;

по аминокислотному остатку 53, который предусматривает N53H, N53I, N53S или N53T;

по аминокислотному остатку 54, который предусматривает L54H, L54R или L54V;

по аминокислотному остатку 55, который предусматривает D55A, D55E, D55H или D55Y;

по аминокислотному остатку 56, который предусматривает C56W;

по аминокислотному остатку 58, который предусматривает E58K;

по аминокислотному остатку 59, который предусматривает E59A, E59D, E59G, E59Q или E59V;

по аминокислотному остатку 60, который предусматривает P60A, P60Q или P60R;

по аминокислотному остатку 61, который предусматривает D61E или D61V;

по аминокислотному остатку 62, который предусматривает S62A, S62C, S62F, S62P или S62Y;

по аминокислотному остатку 64, который предусматривает I64L или I64V;

по аминокислотному остатку 65, который предусматривает S65C, S65G или S65R;

по аминокислотному остатку 66, который предусматривает E66D или E66V;

по аминокислотному остатку 67, который предусматривает K67E, K67M, K67N, K67Q или K67T;

по аминокислотному остатку 68, который предусматривает L68I;

по аминокислотному остатку 69, который предусматривает F69I или F69Y;

по аминокислотному остатку 70, который предусматривает M70I, M70K, M70L или M70R;

по аминокислотному остатку 71, который предусматривает E71A, E71D, E71G, E71Q или E71V;

по аминокислотному остатку 72, который предусматривает M72L или M72T;

по аминокислотному остатку 73, который предусматривает A73S или A73T;

по аминокислотному остатку 74, который предусматривает E74D, E74G, E74K или E74V; или

по аминокислотному остатку 75, который предусматривает L75F или L75P;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 76, который предусматривает M76V;

по аминокислотному остатку 77, который предусматривает V77I или V77L;

по аминокислотному остатку 78, который предусматривает S78L или S78P;

по аминокислотному остатку 79, который предусматривает E79A, E79D, E79G, E79K, E79Q или E79V;

по аминокислотному остатку 80, который предусматривает G80A, G80C или G80S;

по аминокислотному остатку 81, который предусматривает W81L;

по аминокислотному остатку 82, который предусматривает K82E, K82M, K82N, K82R или K82T;

по аминокислотному остатку 83, который предусматривает D83A, D83E, D83G или D83V;

по аминокислотному остатку 84, который предусматривает A84E, A84G, A84P, A84S, A84T или A84V;

по аминокислотному остатку 85, который предусматривает G85A, G85C или G85R;

по аминокислотному остатку 86, который предусматривает Y86F;

по аминокислотному остатку 87, который предусматривает E87G;

по аминокислотному остатку 88, который предусматривает Y88H или Y88N;

по аминокислотному остатку 89, который предусматривает L89V;

по аминокислотному остатку 91, который предусматривает I91F, I91L, I91M или I91S;

по аминокислотному остатку 96, который предусматривает M96L или M96T;

по аминокислотному остатку 97, который предусматривает A97D, A97S или A97T;

по аминокислотному остатку 98, который предусматривает P98H, P98L или P98R; или

по аминокислотному остатку 99, который предусматривает Q99E, Q99L, Q99P или Q99R;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 101, который предусматривает D101A, D101E, D101G, D101H, D101V;

по аминокислотному остатку 102, который предусматривает S102A, S102P или S102T;

по аминокислотному остатку 104, который предусматривает G104A, G104D или G104S;

по аминокислотному остатку 105, который предусматривает R105G, R105I, R105K или R105T;

по аминокислотному остатку 106, который предусматривает L106H, L106I, L106P или L106V;

по аминокислотному остатку 107, который предусматривает Q107E, Q107H или Q107K;

по аминокислотному остатку 108, который предусматривает A108E или A108V;

по аминокислотному остатку 109, который предусматривает D109A, D109E, D109H, D109N или D109Y;

по аминокислотному остатку 110, который предусматривает P110T;

по аминокислотному остатку 113, который предусматривает F113V или F113Y;

по аминокислотному остатку 114, который предусматривает P114L;

по аминокислотному остатку 115, который предусматривает H115D или H115N;

по аминокислотному остатку 116, который предусматривает G116R;

по аминокислотному остатку 117, который предусматривает I117M или I117T;

по аминокислотному остатку 121, который предусматривает A121V;

по аминокислотному остатку 123, который предусматривает Y123D, Y123F, Y123N или Y123S;

по аминокислотному остатку 124, который предусматривает V124I, или

по аминокислотному остатку 125, который предусматривает H125D, H125N или H125R;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 126, который предусматривает S126C или S126I;

по аминокислотному остатку 127, который предусматривает K127E;

по аминокислотному остатку 128, который предусматривает G128A;

по аминокислотному остатку 129, который предусматривает L129V;

по аминокислотному остатку 130, который предусматривает K130M, K130N или K130Q;

по аминокислотному остатку 131, который предусматривает L131V;

по аминокислотному остатку 133, который предусматривает I133L, I133T или I133V;

по аминокислотному остатку 135, который предусматривает A135E, A135G, A135S или A135T;

по аминокислотному остатку 136, который предусматривает D136A, D136N или D136V;

по аминокислотному остатку 137, который предусматривает V137A, V137D, V137G, V137I или V137L;

по аминокислотному остатку 138, который предусматривает G138A;

по аминокислотному остатку 139, который предусматривает N139H, N139I, N139K или N139Y;

по аминокислотному остатку 140, который предусматривает K140E, K140I, K140N, K140Q или K140R;

по аминокислотному остатку 141, который предусматривает T141S;

по аминокислотному остатку 143, который предусматривает A143E или A143G;

по аминокислотному остатку 144, который предусматривает G144A, G144C, G144R или G144S;

по аминокислотному остатку 145, который предусматривает F145C, F145L, F145V или F145Y;

по аминокислотному остатку 146, который предусматривает P146A, P146H, P146L или P146T;

по аминокислотному остатку 147, который предусматривает G147A;

по аминокислотному остатку 148, который предусматривает S148C, S148G или S148T;

по аминокислотному остатку 149, который предусматривает F149C, или

по аминокислотному остатку 150, который предусматривает G150E или G150V;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 151, который предусматривает Y151C, Y151D или Y151S;

по аминокислотному остатку 152, который предусматривает Y152F или Y152S;

по аминокислотному остатку 153, который предусматривает D153A, D153H, D153N, D153V или D153Y;

по аминокислотному остатку 156, который предусматривает A156G;

по аминокислотному остатку 157, который предусматривает Q157E, Q157K, Q157L или Q157P;

по аминокислотному остатку 158, который предусматривает T158A, T158I, T158N или T158S;

по аминокислотному остатку 159, который предусматривает F159I, F159L, F159V или F159Y;

по аминокислотному остатку 160, который предусматривает A160G, A160S, A160T или A160V;

по аминокислотному остатку 161, который предусматривает D161H, D161N, D161V или D161Y;

по аминокислотному остатку 162, который предусматривает W162S;

по аминокислотному остатку 164, который предусматривает V164A, V164I или V164L;

по аминокислотному остатку 165, который предусматривает D165A или D165E;

по аминокислотному остатку 166, который предусматривает L166M или L166Q;

по аминокислотному остатку 167, который предусматривает L167I;

по аминокислотному остатку 169, который предусматривает F169C, F169L, F169V или F169Y;

по аминокислотному остатку 171, который предусматривает G171A или G171V;

по аминокислотному остатку 173, который предусматривает Y173C, Y173F, Y173H или Y173S; или

по аминокислотному остатку 175, который предусматривает D175G, D175H, D175V или D175Y;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 176, который предусматривает S176C или S176R;

по аминокислотному остатку 177, который предусматривает L177F, L177M, L177S, L177V или L177W;

по аминокислотному остатку 178, который предусматривает E178A, E178G, E178K или E178Q;

по аминокислотному остатку 180, который предусматривает L180M или L180S;

по аминокислотному остатку 181, который предусматривает A181P, A181T или A181V;

по аминокислотному остатку 182, который предусматривает D182A, D182E, D182V или D182Y;

по аминокислотному остатку 184, который предусматривает Y184F, Y184H или Y184S;

по аминокислотному остатку 185, который предусматривает K185M, K185N, K185Q или K185T;

по аминокислотному остатку 186, который предусматривает H186D, H186L, H186N, H186Q или H186Y;

по аминокислотному остатку 187, который предусматривает M187L;

по аминокислотному остатку 188, который предусматривает S188A, S188C, S188F, S188P, S188T или S188Y;

по аминокислотному остатку 189, который предусматривает L189S или L189V;

по аминокислотному остатку 190, который предусматривает A190D, A190G, A190S, A190T или A190V;

по аминокислотному остатку 191, который предусматривает L191M или L191V;

по аминокислотному остатку 192, который предусматривает N192D, N192H, N192K, N192S или N192T;

по аминокислотному остатку 193, который предусматривает R193G, R193M, R193T или R193W;

по аминокислотному остатку 194, который предусматривает T194N, T194P или T194S;

по аминокислотному остатку 195, который предусматривает G195C, G195R или G195S;

по аминокислотному остатку 196, который предусматривает R196I или R196K;

по аминокислотному остатку 197, который предусматривает S197C, S197G, S197I, S197N или S197T;

по аминокислотному остатку 198, который предусматривает I198M или I198S;

по аминокислотному остатку 199, который предусматривает V199E или V199L;

или

по аминокислотному остатку 200, который предусматривает Y200N или Y200S;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 201, который предусматривает S201A, S201C или S201T;

по аминокислотному остатку 203, который предусматривает E203A, E203G или E203Q;

по аминокислотному остатку 204, который предусматривает W204S;

по аминокислотному остатку 206, который предусматривает L206F, L206H, L206I, L206R или L206V;

по аминокислотному остатку 207, который предусматривает Y207F;

по аминокислотному остатку 208, который предусматривает M208K;

по аминокислотному остатку 209, который предусматривает W209C или W209G;

по аминокислотному остатку 210, который предусматривает P210H или P210T;

по аминокислотному остатку 211, который предусматривает F211C, F211L, F211S, F211V или F211Y;

по аминокислотному остатку 212, который предусматривает Q212H или Q212P;

по аминокислотному остатку 213, который предусматривает K213E или K213Q;

по аминокислотному остатку 214, который предусматривает P214A, P214H, P214R или P214T;

по аминокислотному остатку 215, который предусматривает N215H, N215K, N215T или N215Y;

по аминокислотному остатку 216, который предусматривает Y216F, Y216H или Y216N;

по аминокислотному остатку 217, который предусматривает T217A, T217I, T217K, T217P, T217R или T217S;

по аминокислотному остатку 218, который предусматривает E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q или E218V;

по аминокислотному остатку 219, который предусматривает I219F, I219M или I219S;

по аминокислотному остатку 220, который предусматривает R220L;

по аминокислотному остатку 221, который предусматривает Q221E, Q221H, Q221K, Q221L или Q221R;

по аминокислотному остатку 222, который предусматривает Y222C, Y222D, Y222H, Y222N или Y222S; или

по аминокислотному остатку 224, который предусматривает N224H;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 227, который предусматривает R227G;

по аминокислотному остатку 228, который предусматривает N228H, N228I или N228T;

по аминокислотному остатку 229, который предусматривает F229I, F229S или F229Y;

по аминокислотному остатку 230, который предусматривает A230D, A230G, A230P или A230V;

по аминокислотному остатку 232, который предусматривает I232L, I232M или I232V;

по аминокислотному остатку 5, который предусматривает D233A, D233E, D233G или D233V;

по аминокислотному остатку 235, который предусматривает S235A или S235T;

по аминокислотному остатку 237, который предусматривает K237I;

по аминокислотному остатку 238, который предусматривает S238C, S238I или S238T;

по аминокислотному остатку 239, который предусматривает I239L;

по аминокислотному остатку 240, который предусматривает K240E, K240M или K240R;

по аминокислотному остатку 241, который предусматривает S241C, S241I или S241T;

по аминокислотному остатку 242, который предусматривает I242L, I242M или I242S;

по аминокислотному остатку 243, который предусматривает L243M, L243S или L243V;

по аминокислотному остатку 244, который предусматривает D244A, D244E, D244G, D244V или D244Y;

по аминокислотному остатку 245, который предусматривает W245C;

по аминокислотному остатку 246, который предусматривает T246A, T246I, T246K или T246R;

по аминокислотному остатку 247, который предусматривает S247A, S247F, S247T или S247Y;

по аминокислотному остатку 248, который предусматривает F248C, F248L, F248V или F248Y;

по аминокислотному остатку 249, который предусматривает N249D, N249H, N249I, N249S, N249T или N249Y;

по аминокислотному остатку 250, который предусматривает Q250E или Q250L;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 251, который предусматривает E251G, E251K, E251Q или E251V;

по аминокислотному остатку 252, который предусматривает R252G;

по аминокислотному остатку 253, который предусматривает I253F, I253N или I253V;

по аминокислотному остатку 254, который предусматривает V254A, V254D, V254F или V254G;

по аминокислотному остатку 255, который предусматривает D255A, D255E, D255H, D255N, D255V или D255Y;

по аминокислотному остатку 256, который предусматривает V256D, V256G или V256L;

по аминокислотному остатку 257, который предусматривает A257S;

по аминокислотному остатку 258, который предусматривает G258E;

по аминокислотному остатку 259, который предусматривает P259A или P259T;

по аминокислотному остатку 260, который предусматривает G260W;

по аминокислотному остатку 261, который предусматривает G261A;

по аминокислотному остатку 263, который предусматривает N263H или N263T;

по аминокислотному остатку 264, который предусматривает D264H или D264N;

по аминокислотному остатку 265, который предусматривает P265A или P265Q;

по аминокислотному остатку 267, который предусматривает M267L или M267V;

по аминокислотному остатку 268, который предусматривает L268F или L268I;

по аминокислотному остатку 269, который предусматривает V269L;

по аминокислотному остатку 270, который предусматривает I270L, I270S или I270V;

по аминокислотному остатку 272, который предусматривает N272D;

по аминокислотному остатку 273, который предусматривает F273Y, или

по аминокислотному остатку 275, который предусматривает L275I;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 277, который предусматривает W277L;

по аминокислотному остатку 278, который предусматривает N278I;

по аминокислотному остатку 280, который предусматривает Q280L или Q280R;

по аминокислотному остатку 281, который предусматривает V281A, V281E, V281G или V281L;

по аминокислотному остатку 282, который предусматривает T282S;

по аминокислотному остатку 283, который предусматривает Q283E, Q283H или Q283L;

по аминокислотному остатку 284, который предусматривает M284I или M284L;

по аминокислотному остатку 285, который предусматривает A285G, A285T или A285V;

по аминокислотному остатку 286, который предусматривает L286F, L286H или L286V;

по аминокислотному остатку 288, который предусматривает A288G, A288S или A288V;

по аминокислотному остатку 289, который предусматривает I289L, I289T или I289V;

по аминокислотному остатку 291, который предусматривает A291G;

по аминокислотному остатку 292, который предусматривает A292G или A292S;

по аминокислотному остатку 294, который предусматривает L294F, L294I или L294V;

по аминокислотному остатку 295, который предусматривает F295I, F295S, F295V или F295Y;

по аминокислотному остатку 297, который предусматривает S297T;

по аминокислотному остатку 298, который предусматривает N298D, N298I или N298T;

по аминокислотному остатку 299, который предусматривает D299H или D299N;  
или

по аминокислотному остатку 300, который предусматривает L300I или L300V;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 302, который предусматривает H302D, H302L, H302N или H302Y;

по аминокислотному остатку 303, который предусматривает I303S;

по аминокислотному остатку 304, который предусматривает S304I;

по аминокислотному остатку 306, который предусматривает Q306E, Q306L или Q306P;

по аминокислотному остатку 307, который предусматривает A307D, A307G, A307P, A307S или A307V;

по аминокислотному остатку 308, который предусматривает K308I, K308Q или K308R;

по аминокислотному остатку 309, который предусматривает A309D или A309T;

по аминокислотному остатку 310, который предусматривает L310I;

по аминокислотному остатку 311, который предусматривает L311I;

по аминокислотному остатку 312, который предусматривает Q312E, Q312K или Q312L;

по аминокислотному остатку 313, который предусматривает D313E или D313V;

по аминокислотному остатку 314, который предусматривает K314E, K314M, K314N или K314T;

по аминокислотному остатку 315, который предусматривает D315A, D315G, D315H, D315N, D315V или D315Y;

по аминокислотному остатку 316, который предусматривает V316A или V316L;

по аминокислотному остатку 317, который предусматривает I317L, I317M или I317V;

по аминокислотному остатку 318, который предусматривает A318D, A318P, A318T или A318V;

по аминокислотному остатку 319, который предусматривает I319M;

по аминокислотному остатку 320, который предусматривает N320S или N320T;

по аминокислотному остатку 321, который предусматривает Q321K;

по аминокислотному остатку 322, который предусматривает D322A или D322V;

по аминокислотному остатку 324, который предусматривает L324V или L324W;  
или

по аминокислотному остатку 325, который предусматривает G325A, G325C или G325V;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

26. Способ по любому из пп. 1-25, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 326, который предусматривает K326E, K326M, K326Q, K326R или K326T;

по аминокислотному остатку 327, который предусматривает Q327H или Q327P;

по аминокислотному остатку 329, который предусматривает Y329C, Y329D, Y329F, Y329H или Y329N;

по аминокислотному остатку 330, который предусматривает Q330E, Q330H или Q330K;

по аминокислотному остатку 331, который предусматривает L331H, L331P, L331R или L331V;

по аминокислотному остатку 332, который предусматривает R332G, R332I, R332S или R332T;

по аминокислотному остатку 333, который предусматривает Q333E, Q333L, Q333P или G334R;

по аминокислотному остатку 334, который предусматривает G334V;

по аминокислотному остатку 335, который предусматривает D335A, D335E, D335G, D335V или D335Y;

по аминокислотному остатку 336, который предусматривает N336D, N336I, N336S, N336T или N336Y;

по аминокислотному остатку 337, который предусматривает F337C, F337L, F337V или F337Y;

по аминокислотному остатку 338, который предусматривает E338A, E338D или E338G;

по аминокислотному остатку 339, который предусматривает V339M;

по аминокислотному остатку 341, который предусматривает E341A, E341Q;

по аминокислотному остатку 343, который предусматривает P343A или P343S;

по аминокислотному остатку 344, который предусматривает L344F, L344R или L344V;

по аминокислотному остатку 346, который предусматривает G346A, G346C, G346D или G346V;

по аминокислотному остатку 347, который предусматривает L347I;

по аминокислотному остатку 348, который предусматривает A348D;

по аминокислотному остатку 349, который предусматривает W349C или W349L;  
или

по аминокислотному остатку 350, который предусматривает A350G, A350S, A350T, A350V;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

27. Способ по любому из пп. 1-26, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 351, который предусматривает V351A или V351E;

по аминокислотному остатку 352, который предусматривает A352S или A352T;

по аминокислотному остатку 353, который предусматривает M353K, M353L или M353T;

по аминокислотному остатку 354, который предусматривает I354R;

по аминокислотному остатку 355, который предусматривает N355D, N355H, N355S или N355Y;

по аминокислотному остатку 356, который предусматривает R356L;

по аминокислотному остатку 357, который предусматривает Q357E;

по аминокислотному остатку 359, который предусматривает I359F, I359L, I359N, I359S или I359V;

по аминокислотному остатку 362, который предусматривает P362A, P362H, P362R или P362S;

по аминокислотному остатку 363, который предусматривает R363G, R363L или R363S;

по аминокислотному остатку 364, который предусматривает S364C или S364P;

по аминокислотному остатку 365, который предусматривает Y365D, Y365F, Y365N или Y365S;

по аминокислотному остатку 366, который предусматривает T366I, T366N, T366P или T366S;

по аминокислотному остатку 367, который предусматривает I367F, I367L или I367M;

по аминокислотному остатку 368, который предусматривает A368G или A368P;

по аминокислотному остатку 369, который предусматривает V369A, V369F, V369G, V369I или V369L;

по аминокислотному остатку 370, который предусматривает A370D, A370G, A370P, A370T или A370V;

по аминокислотному остатку 371, который предусматривает S371C или S371T;

по аминокислотному остатку 373, который предусматривает G373A или G373C;

по аминокислотному остатку 374, который предусматривает K374E, K374I, K374R или K374T; или

по аминокислотному остатку 375, который предусматривает G375R;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 376, который предусматривает V376E, V376G, V376L или V376M;

по аминокислотному остатку 377, который предусматривает A377G, A377P, A377S или A377T;

по аминокислотному остатку 379, который предусматривает N379D, N379I, N379K или N379T;

по аминокислотному остатку 380, который предусматривает P380A, P380H, P380R или P380T;

по аминокислотному остатку 381, который предусматривает A381D;

по аминокислотному остатку 383, который предусматривает F383C, F383I или F383Y;

по аминокислотному остатку 384, который предусматривает I384F, I384M или I384T;

по аминокислотному остатку 385, который предусматривает T385I;

по аминокислотному остатку 386, который предусматривает Q386H, Q386K или Q386L;

по аминокислотному остатку 387, который предусматривает L387F, L387H, L387I или L387R;

по аминокислотному остатку 388, который предусматривает L388F, L388H, L388I, L388R или L388V;

по аминокислотному остатку 391, который предусматривает K391I, K391N, K391Q или K391R;

по аминокислотному остатку 392, который предусматривает R392G, R392K, R392M или R392W;

по аминокислотному остатку 393, который предусматривает K393E, K393N, K393Q или K393T;

по аминокислотному остатку 394, который предусматривает L394I, L394Q или L394R;

по аминокислотному остатку 395, который предусматривает G395R;

по аминокислотному остатку 396, который предусматривает F396C, F396I, F396L или F396V;

по аминокислотному остатку 397, который предусматривает Y397C, Y397F, Y397H, Y397N или Y397S; или

по аминокислотному остатку 398, который предусматривает E398G или E398Q;

по аминокислотному остатку 394, который предусматривает W399G или W399R;

по аминокислотному остатку 400, который предусматривает T400A, T400I, T400N, T400P или T400S;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

29. Способ по любому из пп. 1-28, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию

по аминокислотному остатку 401, который предусматривает S401A, S401L или S401T;

по аминокислотному остатку 402, который предусматривает R402G, R402M, R402S, R402T или R402W;

по аминокислотному остатку 403, который предусматривает L403F или L403V;

по аминокислотному остатку 404, который предусматривает R404G, R404I, R404K, R404S или R404T;

по аминокислотному остатку 405, который предусматривает S405G;

по аминокислотному остатку 406, который предусматривает H406D, H406L или H406Q;

по аминокислотному остатку 407, который предусматривает I407L, I407M или I407T;

по аминокислотному остатку 408, который предусматривает N408D, N408H или N408T;

по аминокислотному остатку 409, который предусматривает P409L;

по аминокислотному остатку 410, который предусматривает T410S;

по аминокислотному остатку 411, который предусматривает G411A, G411C или G411V;

по аминокислотному остатку 412, который предусматривает T412A, T412I или T412S;

по аминокислотному остатку 413, который предусматривает V413F, V413G или V413I;

по аминокислотному остатку 414, который предусматривает L414F или L414V;

по аминокислотному остатку 415, который предусматривает L415H или L415I;

по аминокислотному остатку 416, который предусматривает Q416E, Q416H или Q416L;

по аминокислотному остатку 417, который предусматривает L417I;

по аминокислотному остатку 418, который предусматривает E418A, E418D, E418K или E418Q;

по аминокислотному остатку 419, который предусматривает N419I, N419S, N419T или N419Y;

по аминокислотному остатку 420, который предусматривает T420K, T420P, T420R или T420S;

по аминокислотному остатку 421, который предусматривает M421H, M421K, M421L, M421R или M421T;

по аминокислотному остатку 422, который предусматривает Q422P;

по аминокислотному остатку 423, который предусматривает M423I, M423K, M423L или M423T;

по аминокислотному остатку 424, который предусматривает S424L;

по аминокислотному остатку 425, который предусматривает L425F;

по аминокислотному остатку 427, который предусматривает D427N, или

по аминокислотному остатку 429, который предусматривает L429R;

где остатки пронумерованы относительно SEQ ID NO:2.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение мигаластата или его соли предусматривает введение субъекту мигаластата или его соли раз в два дня.

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение мигаластата или его соли предусматривает введение субъекту дозы от приблизительно 100 до приблизительно 150 мг эквивалента свободного основания мигаластата или его соли.

32. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение мигаластата или его соли предусматривает введение субъекту дозы, составляющей приблизительно 123 мг, эквивалента свободного основания мигаластата или его соли.

33. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мигаластат или его соль повышают активность  $\alpha$ -галактозидазы A у субъекта.

34. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна мутация предусматривает мутацию, поддающуюся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, в  $\alpha$ -галактозидазе А.

35. Способ по любому из предыдущих пунктов, где мигаластат или его соль вводят перорально.

36. Способ по любому из пп. 1-34, где мигаластат или его соль вводят посредством инъекции.

37. Способ, осуществляемый с применением компьютера, включающий

получение электронного сообщения, которое соответствует идентификатору конкретной мутации;

осуществление поискового запроса к среде для хранения данных с использованием идентификатора конкретной мутации, где среда для хранения данных предусматривает идентификатор для каждой из набора поддающихся лечению мутаций, и где каждая из набора поддающихся лечению мутаций соответствует мутации, перечисленной в таблице 2;

выявление результата поискового запроса, где результат указывает, представлена ли конкретная мутация в наборе поддающихся лечению мутаций;

создание на основе ответа вывода, который указывает на целесообразность лечения субъекта с конкретной мутацией с помощью мигаластата или соли мигаластата; и

осуществление передачи вывода.

38. Способ по п. 37, где электронное сообщение предусматривает идентификатор конкретной мутации в первом формате, и где способ дополнительно включает

определение того, что первый формат отличается от второго формата, используемого хранилищем данных;

извлечение одного или нескольких компонентов из идентификатора;

создание второго идентификатора на основе компонентов, при этом второй идентификатор представлен во втором формате;

осуществление передачи второго идентификатора и

прием второго электронного сообщения, которое указывает на то, что второй идентификатор соответствует первому идентификатору, где поисковый запрос к среде для хранения данных осуществляется в ответ на получение второго электронного сообщения.

39. Способ по п. 37 или п. 38, где среда для хранения данных дополнительно предусматривает идентификатор второго набора поддающихся лечению мутаций, где каждая из второго набора поддающихся лечению мутаций соответствует мутации, перечисленной в таблице 1, и где результат дополнительно указывает на то, представлена ли конкретная мутация во втором наборе поддающихся лечению мутаций.

40. Способ по любому из пп. 37-39, где результат предусматривает бинарное указание на то, являются ли мигаластат или соль мигаластата подходящими средствами для лечения состояния, связанного с конкретной мутацией.

41. Способ по любому из пп. 37-40, дополнительно включающий

осуществление передачи данных веб-страницы на пользовательское устройство, где электронное сообщение принимается от пользовательского устройства, где данные веб-страницы соответствуют веб-странице, и где идентификатор конкретной мутации соответствует входным данным, выявленным на веб-странице.

42. Способ по любому из пп. 37-41, где с помощью среды для хранения данных идентифицируют по меньшей мере 90% мутаций, перечисленных в таблице 2.

## 43. Система, содержащая

один или несколько процессоров для обработки данных и

энергонезависимую машиночитаемую среду для хранения, содержащую инструкции, выполнение которых на одном или нескольких процессорах для обработки данных приводит к выполнению одним или несколькими процессорами для обработки данных действий, предусматривающих

получение электронного сообщения, которое соответствует идентификатору конкретной мутации;

осуществление поискового запроса к среде для хранения данных с использованием идентификатора конкретной мутации, где среда для хранения данных предусматривает идентификатор для каждой из набора поддающихся лечению мутаций, и где каждая из набора поддающихся лечению мутаций соответствует мутации, перечисленной в таблице 2;

выявление результата поискового запроса, где результат указывает, представлена ли конкретная мутация в наборе поддающихся лечению мутаций;

создание на основе ответа вывода, который указывает на целесообразность лечения субъекта с конкретной мутацией с помощью мигаластата или соли мигаластата; и

осуществление передачи вывода.

44. Система по п. 43, где электронное сообщение предусматривает идентификатор конкретной мутации в первом формате, и где действия дополнительно предусматривают

определение того, что первый формат отличается от второго формата, используемого хранилищем данных;

извлечение одного или нескольких компонентов из идентификатора;

создание второго идентификатора на основе компонентов, при этом второй идентификатор представлен во втором формате;

осуществление передачи второго идентификатора и

прием второго электронного сообщения, которое указывает на то, что второй идентификатор соответствует первому идентификатору, где поисковый запрос к среде для хранения данных осуществляется в ответ на получение второго электронного сообщения.

45. Система по п. 43 или п. 44, где среда для хранения данных дополнительно предусматривает идентификатор второго набора поддающихся лечению мутаций, где каждая из второго набора поддающихся лечению мутаций соответствует мутации, перечисленной в таблице 1, и где результат дополнительно указывает на то, представлена ли конкретная мутация во втором наборе поддающихся лечению мутаций.

46. Система по любому из пп. 43-45, где результат предусматривает бинарное указание на то, являются ли мигаластат или соль мигаластата подходящими средствами для лечения состояния, связанного с конкретной мутацией.

47. Система по любому из пп. 43-46, где действия дополнительно предусматривают

осуществление передачи данных веб-страницы на пользовательское устройство, где электронное сообщение принимается от пользовательского устройства, и идентификатор конкретной мутации соответствует входным данным, выявленным на веб-странице.

48. Система по любому из пп. 43-47, где с помощью среды для хранения данных идентифицируется по меньшей мере 90% мутаций, перечисленных в таблице 2.

49. Компьютерный программный продукт, материально воплощенный в энергонезависимую машиночитаемую среду для хранения, включающую в себя

инструкции, выполненные с возможностью обеспечения выполнения одним или несколькими процессорами для обработки данных действий, предусматривающих

получение электронного сообщения, которое соответствует идентификатору конкретной мутации;

осуществление поискового запроса к среде для хранения данных с использованием идентификатора конкретной мутации, где среда для хранения данных предусматривает идентификатор для каждой из набора поддающихся лечению мутаций, и где каждая из набора поддающихся лечению мутаций соответствует мутации, перечисленной в таблице 2;

выявление результата поискового запроса, где результат указывает, представлена ли конкретная мутация в наборе поддающихся лечению мутаций;

создание на основе ответа вывода, который указывает на целесообразность лечения субъекта с конкретной мутацией с помощью мигаластата или соли мигаластата; и

осуществление передачи вывода.

50. Компьютерный программный продукт по п. 49, где электронное сообщение предусматривает идентификатор конкретной мутации в первом формате, и где действия дополнительно предусматривают

определение того, что первый формат отличается от второго формата, используемого хранилищем данных;

извлечение одного или нескольких компонентов из идентификатора;

создание второго идентификатора на основе компонентов, при этом второй идентификатор представлен во втором формате;

осуществление передачи второго идентификатора и

прием второго электронного сообщения, которое указывает на то, что второй идентификатор соответствует первому идентификатору, где поисковый запрос к среде для хранения данных осуществляется в ответ на получение второго электронного сообщения.

51. Компьютерный программный продукт по п. 49 или п. 50, где среда для хранения данных дополнительно предусматривает идентификатор второго набора поддающихся лечению мутаций, где каждая из второго набора поддающихся лечению мутаций соответствует мутации, перечисленной в таблице 1, и где результат дополнительно указывает на то, представлена ли конкретная мутация во втором наборе поддающихся лечению мутаций.

52. Компьютерный программный продукт по любому из пп. 49-51, где результат предусматривает бинарное указание на то, являются ли мигаластат или соль мигаластата подходящими средствами для лечения состояния, связанного с конкретной мутацией.

53. Компьютерный программный продукт по любому из пп. 49-52, где действия дополнительно предусматривают

осуществление передачи данных веб-страницы на пользовательское устройство, где электронное сообщение принимается от пользовательского устройства, и идентификатор конкретной мутации соответствует входным данным, выявленным на веб-странице.

54. Компьютерный программный продукт по любому из пп. 49-53, где с помощью среды для хранения данных идентифицируется по меньшей мере 90% мутаций, перечисленных в таблице 2.

55. Способ, осуществляемый с применением компьютера, включающий

осуществление доступа к среде для хранения данных, содержащей блок набора данных, хранящий набор данных, с помощью которого идентифицируют, для каждой мутации из набора мутаций, степень, в которой активность  $\alpha$ -Gal A

отвечает на мигаластат или соль мигаластата, в случае если присутствует мутация, где набор мутаций предусматривает одну или несколько мутаций, перечисленных в таблице 2;

получение сообщения, с помощью которого идентифицируют одну или несколько конкретных мутаций;

осуществление поискового запроса к среде для хранения данных с применением представления одной или нескольких конкретных мутаций;

выявление результата поискового запроса, который указывает для каждой конкретной мутации из одной или нескольких конкретных мутаций степень, в которой активность  $\alpha$ -Gal A отвечает на мигаластат или соль мигаластата, в случае если присутствует конкретная мутация;

определение показателя, соответствующего прогнозируемой эффективности лечения субъекта, имеющего одну или несколько конкретных мутаций, с помощью мигаластата или соли мигаластата; и

выведение показателя.

56. Способ, осуществляемый с применением компьютера, по п. 55, где одна или несколько конкретных мутаций предусматривают множество конкретных мутаций, и где определение показателя предусматривает определение минимальной или максимальной степени, в которой активность  $\alpha$ -Gal A отвечает на мигаластат или соль мигаластата при множестве конкретных мутаций.

57. Способ, осуществляемый с применением компьютера, по п. 55 или п. 56, где показатель представляет собой бинарное указание на то, поддается ли состояние, ассоциированное с одной или несколькими конкретными мутациями, лечению с помощью мигаластата или соли мигаластата.

58. Способ, осуществляемый с применением компьютера, по любому из пп. 55-57, где показатель предусматривает число, категорию или дескриптор, указывающие на прогнозируемую степень, в которой состояние,

ассоциированное с одной или несколькими конкретными мутациями, поддается лечению с помощью мигаластата или соли мигаластата.

59. Способ, осуществляемый с применением компьютера, по любому из пп. 55-58, где результат поискового запроса указывает, в отношении конкретной мутации из одной или нескольких конкретных мутаций и как результат того, что конкретная мутация не выявлена в наборе данных, что активность  $\alpha$ -Gal A, соответствующая конкретной мутации, не отвечает на мигаластат или соль мигаластата.

60. Способ, осуществляемый с применением компьютера, по любому из пп. 55-59, где набор мутаций дополнительно включает одну или несколько мутаций, перечисленных в таблице 1.

61. Способ, осуществляемый с применением компьютера, по любому из пп. 55-60, где одна или несколько конкретных мутаций предусматривают множество конкретных мутаций, и где определение показателя предусматривает определение минимальной или максимальной степени, в которой активность  $\alpha$ -Gal A отвечает на мигаластат или соль мигаластата при множестве конкретных мутаций.

62. Система, содержащая

один или несколько процессоров для обработки данных и

энергонезависимую машиночитаемую среду для хранения, содержащую инструкции, выполнение которых на одном или нескольких процессорах для обработки данных приводит к выполнению одним или несколькими процессорами для обработки данных действий, предусматривающих

осуществление доступа к блоку набора данных, хранящему набор данных, с помощью которого идентифицируется, для каждой мутации из набора мутаций, степень, в которой активность  $\alpha$ -Gal A отвечает на мигаластат или соль

мигаластата, в случае если присутствует мутация, где набор мутаций предусматривает одну или несколько мутаций, перечисленных в таблице 2;

получение сообщения, с помощью которого идентифицируются одна или несколько конкретных мутаций;

осуществление поискового запроса к блоку набора данных с применением представления одной или нескольких конкретных мутаций;

выявление результата поискового запроса, который указывает для каждой конкретной мутации из одной или нескольких конкретных мутаций степень, в которой активность  $\alpha$ -Gal A отвечает на мигаластат или соль мигаластата, в случае если присутствует конкретная мутация;

определение показателя, соответствующего прогнозируемой эффективности лечения субъекта, имеющего одну или несколько конкретных мутаций, с помощью мигаластата или соли мигаластата; и

выведение показателя.

63. Система по п. 62, где одна или несколько конкретных мутаций предусматривают множество конкретных мутаций, и где определение показателя предусматривает определение минимальной или максимальной степени, в которой активность  $\alpha$ -Gal A отвечает на мигаластат или соль мигаластата при множестве конкретных мутаций.

64. Система по п. 62 или п. 63, где показатель представляет собой бинарное указание на то, поддается ли состояние, ассоциированное с одной или несколькими конкретными мутациями, лечению с помощью мигаластата или соли мигаластата.

65. Система по любому из пп. 62-64, где показатель предусматривает число, категорию или дескриптор, указывающие на прогнозируемую степень, в которой состояние, ассоциированное с одной или несколькими конкретными мутациями, поддается лечению с помощью мигаластата или соли мигаластата.

66. Система по любому из пп. 62-65, где результат поискового запроса указывает, в отношении конкретной мутации из одной или нескольких конкретных мутаций и как результат того, что конкретная мутация не выявлена в наборе данных, что активность  $\alpha$ -Gal A, соответствующая конкретной мутации, не отвечает на мигаластат или соль мигаластата.

67. Система по любому из пп. 62-66, где набор мутаций дополнительно включает одну или несколько мутаций, перечисленных в таблице 1.

68. Система по любому из пп. 62-67, где одна или несколько конкретных мутаций предусматривают множество конкретных мутаций, и где определение показателя предусматривает определение минимальной или максимальной степени, в которой активность  $\alpha$ -Gal A отвечает на мигаластат или соль мигаластата при множестве конкретных мутаций.

69. Компьютерный программный продукт, материально воплощенный в энергонезависимую машиночитаемую среду для хранения, включающую в себя инструкции, выполненные с возможностью обеспечения выполнения одним или несколькими процессорами для обработки данных действий, предусматривающих

осуществление доступа к блоку набора данных, хранящему набор данных, с помощью которого идентифицируется, для каждой мутации из набора мутаций, степень, в которой активность  $\alpha$ -Gal A отвечает на мигаластат или соль мигаластата, в случае если присутствует мутация, где набор мутаций предусматривает одну или несколько мутаций, перечисленных в таблице 2;

получение сообщения, с помощью которого идентифицируется одна или несколько конкретных мутаций;

осуществление поискового запроса к блоку набора данных с применением представления одной или нескольких конкретных мутаций;

выявление результата поискового запроса, который указывает для каждой конкретной мутации из одной или нескольких конкретных мутаций степень, в которой активность  $\alpha$ -Gal A отвечает на мигаластат или соль мигаластата, в случае если присутствует конкретная мутация;

определение показателя, соответствующего прогнозируемой эффективности лечения субъекта, имеющего одну или несколько конкретных мутаций, с помощью мигаластата или соли мигаластата; и

выведение показателя.

70. Компьютерный программный продукт по п. 69, где одна или несколько конкретных мутаций предусматривают множество конкретных мутаций, и где определение показателя предусматривает определение минимальной или максимальной степени, в которой активность  $\alpha$ -Gal A отвечает на мигаластат или соль мигаластата при множестве конкретных мутаций.

71. Компьютерный программный продукт по п. 69 или п. 70, где показатель представляет собой бинарное указание на то, поддается ли состояние, ассоциированное с одной или несколькими конкретными мутациями, лечению с помощью мигаластата или соли мигаластата.

72. Компьютерный программный продукт по любому из пп. 69-71, где показатель предусматривает число, категорию или дескриптор, указывающие на прогнозируемую степень, в которой состояние, ассоциированное с одной или несколькими конкретными мутациями, поддается лечению с помощью мигаластата или соли мигаластата.

73. Компьютерный программный продукт по любому из пп. 69-72, где результат поискового запроса указывает, в отношении конкретной мутации из одной или нескольких конкретных мутаций и как результат того, что конкретная мутация не выявлена в наборе данных, что активность  $\alpha$ -Gal A, соответствующая конкретной мутации, не отвечает на мигаластат или соль мигаластата.

74. Компьютерный программный продукт по любому из пп. 69-73, где набор мутаций дополнительно включает одну или несколько мутаций, перечисленных в таблице 1.

75. Компьютерный программный продукт по любому из пп. 69-74, где одна или несколько конкретных мутаций предусматривают множество конкретных мутаций, и где определение показателя предусматривает определение минимальной или максимальной степени, в которой активность  $\alpha$ -Gal A отвечает на мигаластат или соль мигаластата при множестве конкретных мутаций.

76. Способ лечения болезни Фабри у субъекта, включающий

доступ к информации о мутации, соответствующей субъекту, при этом с помощью информации о мутации идентифицируют одну или несколько мутаций  $\alpha$ -галактозидазы A;

определение на основе информации о мутации наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A в лизатах, полученных из клеток HEK-293, временно трансфицированных мутантной формой  $\alpha$ -Gal A и инкубированных в течение 5 дней в присутствии 10 мкМ мигаластата, превышает эталонную активность  $\alpha$ -Gal A в других лизатах, полученных из других клеток HEK-293, временно трансфицированных мутантной формой  $\alpha$ -Gal A и инкубированных в течение 5 дней в отсутствие 10 мкМ мигаластата, при этом мутантная форма  $\alpha$ -Gal A соответствует этой мутации; и

в соответствии с определением, введение субъекту мигаластата или его соли.

77. Способ по п. 76, где активность  $\alpha$ -Gal A определена как число нмоль свободного 4-MU, высвобождаемого на миллиграмм белка в час.

78. Способ по п. 76 или п. 77, где определение предусматривает определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 1% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A.

79. Способ по п. 76 или п. 77, где определение предусматривает определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 5% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A.

80. Способ по п. 76 или п. 77, где определение предусматривает определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 10% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A.

81. Способ по п. 76 или п. 77, где определение предусматривает определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 20% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A.

82. Способ по любому из пп. 76-81, где определение предусматривает осуществление поискового запроса к среде для хранения данных с идентификатором одной или нескольких мутаций  $\alpha$ -галактозидазы A; получение результата поискового запроса.

83. Способ по п. 82, где результат указывает на то, что представление мутации включено в хранилище данных.

84. Способ по п. 82, где результат включает одно или несколько значений, ассоциированных с представлением мутации в хранилище данных, и где способ дополнительно включает сравнение одного или нескольких значений или их обработанной версии с предварительно определенным порогом.

85. Способ, включающий доступ к информации о мутации, соответствующей субъекту, при этом с помощью информации о мутации идентифицируют одну или несколько мутаций  $\alpha$ -галактозидазы A;

определение на основе информации о мутации наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A в лизатах, полученных из клеток HEK-293, временно трансфицированных мутантной формой  $\alpha$ -Gal A и инкубированных в

течение 5 дней в присутствии 10 мкМ мигаластата, превышает эталонную активность  $\alpha$ -Gal A в других лизатах, полученных из других клеток НЕК-293, временно трансфицированных мутантной формой  $\alpha$ -Gal A и инкубированных в течение 5 дней в отсутствие 10 мкМ мигаластата, при этом мутантная форма  $\alpha$ -Gal A соответствует этой мутации; и

в соответствии с определением, выведение указания на то, что мутация поддается лечению с помощью мигаластата или его соли.

86. Способ по п. 85, где активность  $\alpha$ -Gal A определена как число нмоль свободного 4-MU, высвобождаемого на миллиграмм белка в час.

87. Способ по п. 85 или п. 86, где определение предусматривает определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 1% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A.

88. Способ по п. 85 или п. 86, где определение предусматривает определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 5% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A.

89. Способ по п. 85 или п. 86, где определение предусматривает определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 10% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A.

90. Способ по п. 85 или п. 86, где определение предусматривает определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 20% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A.

91. Способ по любому из пп. 85-90, где определение предусматривает

осуществление поискового запроса к среде для хранения данных с идентификатором одной или нескольких мутаций  $\alpha$ -галактозидазы A и

получение результата поискового запроса.

92. Способ по п. 91, где результат указывает на то, что представление мутации включено в хранилище данных.

93. Способ по п. 91, где результат включает одно или несколько значений, ассоциированных с представлением мутации в хранилище данных, и где способ дополнительно включает сравнение одного или нескольких значений или их обработанной версии с предварительно определенным порогом.

94. Способ по любому из пп. 85-93, дополнительно включающий

осуществление приема от пользовательского устройства первого сообщения, которое включает в себя информацию о мутации;

где выведение указания включает в себя осуществление передачи второго сообщения на пользовательское устройство, при этом второе сообщение включает в себя указание.

95. Система, содержащая

один или несколько процессоров для обработки данных и

энергонезависимую машиночитаемую среду для хранения, содержащую инструкции, выполнение которых на одном или нескольких процессорах для обработки данных приводит к выполнению одним или несколькими процессорами для обработки данных действий, предусматривающих

доступ к информации о мутации, соответствующей субъекту, при этом с помощью информации о мутации идентифицируется одна или несколько мутаций  $\alpha$ -галактозидазы A;

определение на основе информации о мутации наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A в лизатах, полученных из клеток НЕК-293, временно трансфицированных мутантной формой  $\alpha$ -Gal A и инкубированных в течение 5 дней в присутствии 10 мкМ мигаластата, превышает эталонную активность  $\alpha$ -Gal A в других лизатах, полученных из других клеток НЕК-293,

временно трансфицированных мутантной формой  $\alpha$ -Gal A и инкубированных в течение 5 дней в отсутствие 10 мкМ мигаластата, при этом мутантная форма  $\alpha$ -Gal A соответствует этой мутации; и

в соответствии с определением, выведение указания на то, что мутация поддается лечению с помощью мигаластата или его соли.

96. Система по п. 95, где активность  $\alpha$ -Gal A определена как число нмоль свободного 4-MU, высвобождаемого на миллиграмм белка в час.

97. Система по п. 95 или п. 96, где определение предусматривает определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 1% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A.

98. Система по п. 95 или п. 96, где определение предусматривает определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 5% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A.

99. Система по п. 95 или п. 96, где определение предусматривает определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 10% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A.

100. Система по п. 95 или п. 96, где определение предусматривает определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 20% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A.

101. Система по любому из пп. 95-100, где определение предусматривает осуществление поискового запроса к среде для хранения данных с идентификатором одной или нескольких мутаций  $\alpha$ -галактозидазы A и получение результата поискового запроса.

102. Система по п. 101, где результат указывает на то, что представление мутации включено в хранилище данных.

103. Система по п. 101, где результат включает одно или несколько значений, ассоциированных с представлением мутации в хранилище данных, и где действия дополнительно предусматривают сравнение одного или нескольких значений или их обработанной версии с предварительно определенным порогом.

104. Система по любому из пп. 95-103, где действия дополнительно предусматривают

осуществление приема от пользовательского устройства первого сообщения, которое включает в себя информацию о мутации;

где выведение указания включает в себя осуществление передачи второго сообщения на пользовательское устройство, при этом второе сообщение включает в себя указание.

105. Компьютерный программный продукт, материально воплощенный в энергонезависимую машиночитаемую среду для хранения, включающую в себя инструкции, выполненные с возможностью обеспечения выполнения одним или несколькими процессорами для обработки данных действий, предусматривающих

доступ к информации о мутации, соответствующей субъекту, при этом с помощью информации о мутации идентифицируется одна или несколько мутаций  $\alpha$ -галактозидазы A;

определение на основе информации о мутации наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A в лизатах, полученных из клеток НЕК-293, временно трансфицированных мутантной формой  $\alpha$ -Gal A и инкубированных в течение 5 дней в присутствии 10 мкМ мигаластата, превышает эталонную активность  $\alpha$ -Gal A в других лизатах, полученных из других клеток НЕК-293, временно трансфицированных мутантной формой  $\alpha$ -Gal A и инкубированных в течение 5 дней в отсутствие 10 мкМ мигаластата, при этом мутантная форма  $\alpha$ -Gal A соответствует этой мутации; и

в соответствии с определением, выведение указания на то, что мутация поддается лечению с помощью мигаластата или его соли.

106. Компьютерный программный продукт по п. 105, где активность  $\alpha$ -Gal A определена как число нмоль свободного 4-MU, высвобождаемого на миллиграмм белка в час.

107. Компьютерный программный продукт по п. 105 или п. 106, где определение предусматривает определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 1% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A.

108. Компьютерный программный продукт по п. 105 или п. 106, где определение предусматривает определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 5% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A.

109. Компьютерный программный продукт по п. 105 или п. 106, где определение предусматривает определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 10% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A.

110. Компьютерный программный продукт по п. 105 или п. 106, где определение предусматривает определение наличия у субъекта мутации, для которой активность  $\alpha$ -Gal A на по меньшей мере 20% выше, чем эталонная активность  $\alpha$ -Gal A.

111. Компьютерный программный продукт по любому из пп. 105-110, где определение предусматривает

осуществление поискового запроса к среде для хранения данных с идентификатором одной или нескольких мутаций  $\alpha$ -галактозидазы A и

получение результата поискового запроса.

112. Компьютерный программный продукт по п. 111, где результат указывает на то, что представление мутации включено в хранилище данных.

113. Компьютерный программный продукт по п. 111, где результат включает одно или несколько значений, ассоциированных с представлением мутации в хранилище данных, и где действия дополнительно предусматривают сравнение одного или нескольких значений или их обработанной версии с предварительно определенным порогом.

114. Компьютерный программный продукт по любому из пп. 105-113, где действия дополнительно предусматривают

осуществление приема от пользовательского устройства первого сообщения, которое включает в себя информацию о мутации;

где выведение указания включает в себя осуществление передачи второго сообщения на пользовательское устройство, при этом второе сообщение включает в себя указание.

115. Способ лечения болезни Фабри у пациента-человека, нуждающегося в этом, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективной дозы мигаластата или его соли, где у пациента имеется мутация  $\alpha$ -галактозидазы А, выбранная из группы, состоящей из тех мутаций, которые представлены в таблице 2.

116. Способ обеспечения усиления в отношении  $\alpha$ -галактозидазы А у пациента, у которого диагностировано или подозревается наличие болезни Фабри, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективной дозы мигаластата или его соли, где у пациента имеется мутация  $\alpha$ -галактозидазы А, выбранная из группы, состоящей из тех мутаций, которые представлены в таблице 2.

117. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из N5D, N5K, P6L, P6Q, P6R, P6S, P6T, E7D, E7K, E7V, L8I, L8P, L8Q, H9L, H9Q, H9R, H9Y, L10M, L10P и L10Q.

118. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из L10R, L10V, G11C, G11D, G11R, G11S, G11V, C12G, C12R, C12S, C12Y, A13E, A13G, L14F, L14H, L14V, R17C, R17G, R17H и R17P.

119. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из R17S, F18I, F18L, A20G, L21H, V22A, V22F, V22I, V22L, S23P, S23T, W24S, D25H, I26N, P27A, P27L, P27S, P27T, G28E и G28R.

120. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из G28W, A29G, A29P, A29V, R30G, L32M, L32Q, L32R, L32V, D33A, D33E, D33V, L36M, L36V, A37E, A37G, A37S, R38G, R38M и R38W.

121. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из T39A, T39K, T39M, T39R, T39S, T41A, T41N, T41S, G43A, L45M, L45V, H46D, H46N, H46Q, E48A, F50Y, M51R, M51T, M51V и N53H.

122. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из N53I, N53S, N53T, L54H, L54R, L54V, D55A, D55E, D55H, D55Y, C56W, E58K, E59A, E59D, E59G, E59Q, E59V, P60A, P60Q и P60R.

123. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из D61E, D61V, S62A, S62C, S62F, S62P, S62Y, I64L, I64V, S65C, S65G, S65R, E66D, E66V, K67E, K67M, K67N, K67Q, K67T и L68I.

124. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из F69I, F69Y, M70I, M70K, M70L, M70R, E71A, E71D, E71G, E71Q, E71V, M72L, M72T, A73S, A73T, E74D, E74G, E74K, E74V и L75F.

125. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из L75P, M76V, V77I, V77L, S78L, S78P, E79A, E79D, E79G, E79K, E79Q, E79V, G80A, G80C, G80S, W81L, K82E, K82M, K82N и K82R.

126. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из K82T, D83A, D83E, D83G, D83V, A84E, A84G, A84P, A84S, A84T, A84V, G85A, G85C, G85R, Y86F, E87G, Y88H, Y88N, L89V и I91F.

127. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из I91L, I91M, I91S, M96L, M96T, A97D, A97S, A97T, P98H, P98L, P98R, Q99E, Q99L, Q99P, Q99R, D101A, D101E, D101G, D101H и D101V.

128. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из S102A, S102P, S102T, G104A, G104D, G104S, R105G, R105I, R105K, R105T, L106H, L106I, L106P, L106V, Q107E, Q107H, Q107K, A108E, A108V и D109A.

129. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из D109E, D109H, D109N, D109Y, P110T, F113V, F113Y, P114L, H115D, H115N, G116R, I117M, I117T, A121V, Y123D, Y123F, Y123N, Y123S, V124I и H125D.

130. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из H125N, H125R, S126C, S126I, K127E, G128A, L129V, K130M, K130N, K130Q, L131V, I133L, I133T, I133V, A135E, A135G, A135S, A135T, D136A и D136N.

131. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из D136V, V137A, V137D, V137G, V137I, V137L, G138A, N139H, N139I, N139K, N139Y, K140E, K140I, K140N, K140Q, K140R, T141S, A143E, A143G и G144A.

132. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из G144C, G144R, G144S, F145C, F145L, F145V, F145Y, P146A, P146H, P146L, P146T, G147A, S148C, S148G, S148T, F149C, G150E, G150V, Y151C и Y151D.

133. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из Y151S, Y152F, Y152S, D153A, D153H, D153N, D153V, D153Y, A156G, Q157E, Q157K, Q157L, Q157P, T158A, T158I, T158N, T158S, F159I, F159L и F159V.

134. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из F159Y, A160G, A160S, A160T, A160V, D161H, D161N, D161V, D161Y, W162S, V164A, V164I, V164L, D165A, D165E, L166M, L166Q, L167I, F169C и F169L.

135. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из F169V, F169Y, G171A, G171V, Y173C, Y173F, Y173H, Y173S, D175G, D175H, D175V, D175Y, S176C, S176R, L177F, L177M, L177S, L177V, L177W и E178A.

136. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из E178G, E178K, E178Q, L180M, L180S, A181P, A181T, A181V, D182A, D182E, D182V, D182Y, Y184F, Y184H, Y184S, K185M, K185N, K185Q, K185T и H186D.

137. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из H186L, H186N, H186Q, H186Y, M187L, S188A, S188C, S188F, S188P, S188T, S188Y, L189S, L189V, A190D, A190G, A190S, A190T, A190V, L191M и L191V.

138. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из N192D, N192H, N192K, N192S, N192T, R193G, R193M, R193T, R193W, T194N, T194P, T194S, G195C, G195R, G195S, R196I, R196K, S197C, S197G и S197I.

139. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из S197N, S197T, I198M, I198S, V199E, V199L, Y200N, Y200S, S201A, S201C, S201T, E203A, E203G, E203Q, W204S, L206F, L206H, L206I, L206R и L206V.

140. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из Y207F, M208K, W209C, W209G, P210H, P210T, F211C, F211L, F211S, F211V, F211Y, Q212H, Q212P, K213E, K213Q, P214A, P214H, P214R, P214T и N215H.

141. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из N215K, N215T, N215Y, Y216F, Y216H, Y216N, T217A, T217I, T217K, T217P, T217R, T217S, E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q, E218V, I219F и I219M.

142. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из I219S, R220L, Q221E, Q221H, Q221K, Q221L, Q221R, Y222C, Y222D, Y222H, Y222N, Y222S, N224H, R227G, N228H, N228I, N228T, F229I, F229S и F229Y.

143. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из A230D, A230G, A230P, A230V, I232L, I232M, I232V, D233A, D233E, D233G, D233V, S235A, S235T, K237I, S238C, S238I, S238T, I239L, K240E и K240M.

144. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из K240R, S241C, S241I, S241T, I242L, I242M, I242S, L243M, L243S, L243V, D244A, D244E, D244G, D244V, D244Y, W245C, T246A, T246I, T246K и T246R.

145. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из S247A, S247F, S247T, S247Y, F248C, F248L, F248V, F248Y, N249D, N249H, N249I, N249S, N249T, N249Y, Q250E, Q250L, E251G, E251K, E251Q и E251V.

146. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из R252G, I253F, I253N, I253V, V254A, V254D, V254F, V254G, D255A, D255E, D255H, D255N, D255V, D255Y, V256D, V256G, V256L, A257S, G258E и P259A.

147. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из P259T, G260W, G261A, N263H, N263T, D264H, D264N, P265A, P265Q, M267L, M267V, L268F, L268I, V269L, I270L, I270S, I270V, N272D, F273Y и L275I.

148. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из W277L, N278I, Q280L, Q280R, V281A, V281E, V281G, V281L, T282S, Q283E, Q283H, Q283L, M284I, M284L, A285G, A285T, A285V, L286F, L286H и L286V.

149. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из A288G, A288S, A288V, I289L, I289T, I289V, A291G, A292G, A292S, L294F, L294I, L294V, F295I, F295S, F295V, F295Y, S297T, N298D, N298I и N298T.

150. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из D299H, D299N, L300I, L300V, H302D, H302L, H302N, H302Y, I303S, S304I, Q306E, Q306L, Q306P, A307D, A307G, A307P, A307S, A307V, K308I и K308Q.

151. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из K308R, A309D, A309T, L310I, L311I, Q312E, Q312K, Q312L, D313E, D313V, K314E, K314M, K314N, K314T, D315A, D315G, D315H, D315N, D315V и D315Y.

152. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из V316A, V316L, I317L, I317M, I317V, A318D, A318P, A318T, A318V, I319M, N320S, N320T, Q321K, D322A, D322V, L324V, L324W, G325A, G325C и G325V.

153. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из K326E, K326M, K326Q, K326R, K326T, Q327H, Q327P, Y329C, Y329D, Y329F, Y329H, Y329N, Q330E, Q330H, Q330K, L331H, L331P, L331R, L331V и R332G.

154. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из R332I, R332S, R332T, Q333E, Q333L, Q333P, G334R, G334V, D335A, D335E, D335G, D335V, D335Y, N336D, N336I, N336S, N336T, N336Y, F337C и F337L.

155. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из F337V, F337Y, E338A, E338D, E338G, V339M, E341A, E341Q, P343A, P343S, L344F, L344R, L344V, G346A, G346C, G346D, G346V, L347I, A348D и W349C.

156. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из W349L, A350G, A350S, A350T, A350V, V351A, V351E, A352S, A352T, M353K, M353L, M353T, I354R, N355D, N355H, N355S, N355Y, R356L, Q357E и I359F.

157. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из I359L, I359N, I359S, I359V, P362A, P362H, P362R, P362S, R363G, R363L, R363S, S364C, S364P, Y365D, Y365F, Y365N, Y365S, T366I, T366N и T366P.

158. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из T366S, I367F, I367L, I367M, A368G, A368P, V369A, V369F, V369G, V369I, V369L, A370D, A370G, A370P, A370T, A370V, S371C, S371T, G373A и G373C.

159. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из K374E, K374I, K374R, K374T, G375R, V376E, V376G, V376L, V376M, A377G, A377P, A377S, A377T, N379D, N379I, N379K, N379T, P380A, P380H и P380R.

160. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из P380T, A381D, F383C, F383I, F383Y, I384F, I384M, I384T, T385I, Q386H, Q386K, Q386L, L387F, L387H, L387I, L387R, L388F, L388H, L388I и L388R.

161. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из L388V, K391I, K391N, K391Q, K391R, R392G, R392K, R392M, R392W, K393E, K393N, K393Q, K393T, L394I, L394Q, L394R, G395R, F396C, F396I и F396L.

162. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из F396V, Y397C, Y397F, Y397H, Y397N, Y397S, E398G, E398Q, W399G, W399R, T400A, T400I, T400N, T400P, T400S, S401A, S401L, S401T, R402G и R402M.

163. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из R402S, R402T, R402W, L403F, L403V, R404G, R404I, R404K, R404S, R404T, S405G, H406D, H406L, H406Q, I407L, I407M, I407T, N408D, N408H и N408T.

164. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из P409L, T410S, G411A, G411C, G411V, T412A, T412I, T412S, V413F, V413G, V413I, L414F, L414V, L415H, L415I, Q416E, Q416H, Q416L, L417I и E418A.

165. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из E418D, E418K, E418Q, N419I, N419S, N419T, N419Y, T420K, T420P, T420R, T420S, M421I, M421K, M421L, M421R, M421T, Q422P, M423I, M423K и M423L.

166. Способ по п. 115 или п. 116, где мутация выбрана из группы, состоящей из M423T, S424L, L425F, D427N и L429R.

167. Способ по любому из пп. 115-166, где мигаластат или его соль вводят пациенту раз в два дня.

168. Способ по любому из пп. 115-167, где пациенту вводят от приблизительно 100 до приблизительно 150 мг эквивалента свободного основания мигаластата или его соли раз в два дня.

169. Способ по любому из пп. 115-168, где пациенту вводят приблизительно 123 мг эквивалента свободного основания мигаластата или его соли раз в два дня.

170. Способ по любому из пп. 115-169, где пациенту вводят приблизительно 123 мг свободного основания мигаластата раз в два дня.

171. Способ по любому из пп. 115-169, где пациенту вводят приблизительно 150 мг гидрохлорида мигаластата раз в два дня.

172. Способ по любому из пп. 115-171, где мигаластат или его соль усиливают активность  $\alpha$ -галактозидазы А.

173. Способ по любому из пп. 115-172, где мутация раскрыта в таблице справочных данных по фармакологии.

174. Способ по п. 173, где таблица справочных данных по фармакологии предусмотрена в инструкции по медицинскому применению для продукта на основе мигаластата, одобренного для лечения болезни Фабри.

175. Способ по п. 173, где таблица справочных данных по фармакологии предусмотрена в инструкции по медицинскому применению для GALAFOLD<sup>®</sup>.

176. Способ по п. 173, где таблица справочных данных по фармакологии представлена на веб-сайте.

177. Способ по п. 176, где веб-сайт представляет собой один или несколько из [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com) или [www.fabrygenevariantsearch.com](http://www.fabrygenevariantsearch.com).

178. Способ по любому из пп. 115-177, где мигаластат или его соль вводят перорально.

179. Способ по любому из пп. 115-177, где мигаластат или его соль вводят посредством инъекции.

180. Способ по любому из пп. 115-179, где пациент представляет собой мужчину.

181. Способ по любому из пп. 115-179, где пациент представляет собой женщину.

182. Способ лечения болезни Фабри у пациента-человека, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективной дозы мигаластата или его соли, где у пациента имеется мутация, поддающаяся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, в  $\alpha$ -галактозидазе А, раскрытая в таблице справочных данных по

фармакологии, где таблица справочных данных по фармакологии предусматривает одну или несколько мутаций из таблицы 2.

183. Способ обеспечения усиления в отношении  $\alpha$ -галактозидазы А у пациента, у которого диагностировано или подозревается наличие болезни Фабри, при этом способ включает введение пациенту терапевтически эффективной дозы мигаластата или его соли, где у пациента имеется мутация, поддающаяся лечению согласно результатам анализа с использованием клеток НЕК, в  $\alpha$ -галактозидазе А, раскрытая в таблице справочных данных по фармакологии, где таблица справочных данных по фармакологии предусматривает одну или несколько мутаций из таблицы 2.

184. Способ по п. 182 или п. 183, где таблица справочных данных по фармакологии предусматривает все мутации из таблицы 2.

185. Способ по любому из пп. 182-184, где таблица справочных данных по фармакологии предусматривает одну или несколько мутаций из таблицы 1.

186. Способ по любому из пп. 182-185, где таблица справочных данных по фармакологии предусматривает все мутации из таблицы 1.

187. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из N5D, N5K, P6L, P6Q, P6R, P6S, P6T, E7D, E7K, E7V, L8I, L8P, L8Q, H9L, H9Q, H9R, H9Y, L10M, L10P и L10Q.

188. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из L10R, L10V, G11C, G11D, G11R, G11S, G11V, C12G, C12R, C12S, C12Y, A13E, A13G, L14F, L14H, L14V, R17C, R17G, R17H и R17P.

189. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из R17S, F18I, F18L, A20G, L21H, V22A, V22F, V22I, V22L, S23P, S23T, W24S, D25H, I26N, P27A, P27L, P27S, P27T, G28E и G28R.

190. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из G28W, A29G, A29P, A29V, R30G, L32M, L32Q, L32R, L32V, D33A, D33E, D33V, L36M, L36V, A37E, A37G, A37S, R38G, R38M и R38W.

191. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из T39A, T39K, T39M, T39R, T39S, T41A, T41N, T41S, G43A, L45M, L45V, H46D, H46N, H46Q, E48A, F50Y, M51R, M51T, M51V и N53H.

192. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из N53I, N53S, N53T, L54H, L54R, L54V, D55A, D55E, D55H, D55Y, C56W, E58K, E59A, E59D, E59G, E59Q, E59V, P60A, P60Q и P60R.

193. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из D61E, D61V, S62A, S62C, S62F, S62P, S62Y, I64L, I64V, S65C, S65G, S65R, E66D, E66V, K67E, K67M, K67N, K67Q, K67T и L68I.

194. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из F69I, F69Y, M70I, M70K, M70L, M70R, E71A, E71D, E71G, E71Q, E71V, M72L, M72T, A73S, A73T, E74D, E74G, E74K, E74V и L75F.

195. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из L75P, M76V, V77I, V77L, S78L, S78P, E79A, E79D, E79G, E79K, E79Q, E79V, G80A, G80C, G80S, W81L, K82E, K82M, K82N и K82R.

196. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из K82T, D83A, D83E, D83G, D83V, A84E, A84G, A84P, A84S, A84T, A84V, G85A, G85C, G85R, Y86F, E87G, Y88H, Y88N, L89V и I91F.

197. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из I91L, I91M, I91S, M96L, M96T, A97D, A97S, A97T, P98H, P98L, P98R, Q99E, Q99L, Q99P, Q99R, D101A, D101E, D101G, D101H и D101V.

198. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из S102A, S102P, S102T, G104A, G104D, G104S, R105G, R105I,

R105K, R105T, L106H, L106I, L106P, L106V, Q107E, Q107H, Q107K, A108E, A108V и D109A.

199. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из D109E, D109H, D109N, D109Y, P110T, F113V, F113Y, P114L, H115D, H115N, G116R, I117M, I117T, A121V, Y123D, Y123F, Y123N, Y123S, V124I и H125D.

200. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из H125N, H125R, S126C, S126I, K127E, G128A, L129V, K130M, K130N, K130Q, L131V, I133L, I133T, I133V, A135E, A135G, A135S, A135T, D136A и D136N.

201. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из D136V, V137A, V137D, V137G, V137I, V137L, G138A, N139H, N139I, N139K, N139Y, K140E, K140I, K140N, K140Q, K140R, T141S, A143E, A143G и G144A.

202. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из G144C, G144R, G144S, F145C, F145L, F145V, F145Y, P146A, P146H, P146L, P146T, G147A, S148C, S148G, S148T, F149C, G150E, G150V, Y151C и Y151D.

203. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из Y151S, Y152F, Y152S, D153A, D153H, D153N, D153V, D153Y, A156G, Q157E, Q157K, Q157L, Q157P, T158A, T158I, T158N, T158S, F159I, F159L и F159V.

204. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из F159Y, A160G, A160S, A160T, A160V, D161H, D161N, D161V, D161Y, W162S, V164A, V164I, V164L, D165A, D165E, L166M, L166Q, L167I, F169C и F169L.

205. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из F169V, F169Y, G171A, G171V, Y173C, Y173F, Y173H, Y173S, D175G, D175H, D175V, D175Y, S176C, S176R, L177F, L177M, L177S, L177V, L177W и E178A.

206. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из E178G, E178K, E178Q, L180M, L180S, A181P, A181T, A181V, D182A, D182E, D182V, D182Y, Y184F, Y184H, Y184S, K185M, K185N, K185Q, K185T и H186D.

207. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из H186L, H186N, H186Q, H186Y, M187L, S188A, S188C, S188F, S188P, S188T, S188Y, L189S, L189V, A190D, A190G, A190S, A190T, A190V, L191M и L191V.

208. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из N192D, N192H, N192K, N192S, N192T, R193G, R193M, R193T, R193W, T194N, T194P, T194S, G195C, G195R, G195S, R196I, R196K, S197C, S197G и S197I.

209. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из S197N, S197T, I198M, I198S, V199E, V199L, Y200N, Y200S, S201A, S201C, S201T, E203A, E203G, E203Q, W204S, L206F, L206H, L206I, L206R и L206V.

210. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из Y207F, M208K, W209C, W209G, P210H, P210T, F211C, F211L, F211S, F211V, F211Y, Q212H, Q212P, K213E, K213Q, P214A, P214H, P214R, P214T и N215H.

211. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из N215K, N215T, N215Y, Y216F, Y216H, Y216N, T217A, T217I, T217K, T217P, T217R, T217S, E218A, E218D, E218G, E218K, E218Q, E218V, I219F и I219M.

212. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из I219S, R220L, Q221E, Q221H, Q221K, Q221L, Q221R, Y222C, Y222D, Y222H, Y222N, Y222S, N224H, R227G, N228H, N228I, N228T, F229I, F229S и F229Y.

213. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из A230D, A230G, A230P, A230V, I232L, I232M, I232V, D233A, D233E, D233G, D233V, S235A, S235T, K237I, S238C, S238I, S238T, I239L, K240E и K240M.

214. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из K240R, S241C, S241I, S241T, I242L, I242M, I242S, L243M, L243S, L243V, D244A, D244E, D244G, D244V, D244Y, W245C, T246A, T246I, T246K и T246R.

215. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из S247A, S247F, S247T, S247Y, F248C, F248L, F248V, F248Y, N249D, N249H, N249I, N249S, N249T, N249Y, Q250E, Q250L, E251G, E251K, E251Q и E251V.

216. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из R252G, I253F, I253N, I253V, V254A, V254D, V254F, V254G, D255A, D255E, D255H, D255N, D255V, D255Y, V256D, V256G, V256L, A257S, G258E и P259A.

217. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из P259T, G260W, G261A, N263H, N263T, D264H, D264N, P265A, P265Q, M267L, M267V, L268F, L268I, V269L, I270L, I270S, I270V, N272D, F273Y и L275I.

218. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из W277L, N278I, Q280L, Q280R, V281A, V281E, V281G, V281L, T282S, Q283E, Q283H, Q283L, M284I, M284L, A285G, A285T, A285V, L286F, L286H и L286V.

219. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из A288G, A288S, A288V, I289L, I289T, I289V, A291G, A292G, A292S, L294F, L294I, L294V, F295I, F295S, F295V, F295Y, S297T, N298D, N298I и N298T.

220. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из D299H, D299N, L300I, L300V, H302D, H302L, H302N, H302Y, I303S, S304I, Q306E, Q306L, Q306P, A307D, A307G, A307P, A307S, A307V, K308I и K308Q.

221. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из K308R, A309D, A309T, L310I, L311I, Q312E, Q312K, Q312L, D313E, D313V, K314E, K314M, K314N, K314T, D315A, D315G, D315H, D315N, D315V и D315Y.

222. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из V316A, V316L, I317L, I317M, I317V, A318D, A318P, A318T, A318V, I319M, N320S, N320T, Q321K, D322A, D322V, L324V, L324W, G325A, G325C и G325V.

223. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из K326E, K326M, K326Q, K326R, K326T, Q327H, Q327P, Y329C, Y329D, Y329F, Y329H, Y329N, Q330E, Q330H, Q330K, L331H, L331P, L331R, L331V и R332G.

224. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из R332I, R332S, R332T, Q333E, Q333L, Q333P, G334R, G334V, D335A, D335E, D335G, D335V, D335Y, N336D, N336I, N336S, N336T, N336Y, F337C и F337L.

225. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из F337V, F337Y, E338A, E338D, E338G, V339M, E341A, E341Q, P343A, P343S, L344F, L344R, L344V, G346A, G346C, G346D, G346V, L347I, A348D и W349C.

226. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из W349L, A350G, A350S, A350T, A350V, V351A, V351E, A352S, A352T, M353K, M353L, M353T, I354R, N355D, N355H, N355S, N355Y, R356L, Q357E и I359F.

227. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из I359L, I359N, I359S, I359V, P362A, P362H, P362R, P362S, R363G, R363L, R363S, S364C, S364P, Y365D, Y365F, Y365N, Y365S, T366I, T366N и T366P.

228. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из T366S, I367F, I367L, I367M, A368G, A368P, V369A, V369F, V369G, V369I, V369L, A370D, A370G, A370P, A370T, A370V, S371C, S371T, G373A и G373C.

229. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из K374E, K374I, K374R, K374T, G375R, V376E, V376G, V376L, V376M, A377G, A377P, A377S, A377T, N379D, N379I, N379K, N379T, P380A, P380H и P380R.

230. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из P380T, A381D, F383C, F383I, F383Y, I384F, I384M, I384T, T385I, Q386H, Q386K, Q386L, L387F, L387H, L387I, L387R, L388F, L388H, L388I и L388R.

231. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из L388V, K391I, K391N, K391Q, K391R, R392G, R392K, R392M, R392W, K393E, K393N, K393Q, K393T, L394I, L394Q, L394R, G395R, F396C, F396I и F396L.

232. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из F396V, Y397C, Y397F, Y397H, Y397N, Y397S, E398G, E398Q, W399G, W399R, T400A, T400I, T400N, T400P, T400S, S401A, S401L, S401T, R402G и R402M.

233. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из R402S, R402T, R402W, L403F, L403V, R404G, R404I, R404K, R404S, R404T, S405G, H406D, H406L, H406Q, I407L, I407M, I407T, N408D, N408H и N408T.

234. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из P409L, T410S, G411A, G411C, G411V, T412A, T412I, T412S, V413F, V413G, V413I, L414F, L414V, L415H, L415I, Q416E, Q416H, Q416L, L417I и E418A.

235. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из E418D, E418K, E418Q, N419I, N419S, N419T, N419Y, T420K, T420P, T420R, T420S, M421I, M421K, M421L, M421R, M421T, Q422P, M423I, M423K и M423L.

236. Способ по любому из пп. 182-186, где мутация выбрана из группы, состоящей из M423T, S424L, L425F, D427N и L429R.

237. Способ по любому из пп. 182-236, где мигаластат или его соль вводят пациенту раз в два дня.

238. Способ по любому из пп. 182-237, где пациенту вводят от приблизительно 100 до приблизительно 150 мг эквивалента свободного основания мигаластата или его соли раз в два дня.

239. Способ по любому из пп. 182-238, где пациенту вводят приблизительно 123 мг эквивалента свободного основания мигаластата или его соли раз в два дня.

240. Способ по любому из пп. 182-239, где пациенту вводят приблизительно 123 мг свободного основания мигаластата раз в два дня.

241. Способ по любому из пп. 182-239, где пациенту вводят приблизительно 150 мг гидрохлорида мигаластата раз в два дня.

242. Способ по любому из пп. 182-241, где мигаластат или его соль усиливают активность  $\alpha$ -галактозидазы А.
243. Способ по любому из пп. 182-242, где таблица справочных данных по фармакологии предусмотрена в инструкции по медицинскому применению для продукта на основе мигаластата, одобренного для лечения болезни Фабри.
244. Способ по любому из пп. 182-243, где таблица справочных данных по фармакологии предусмотрена в инструкции по медицинскому применению для GALAFOLD<sup>®</sup>.
245. Способ по любому из пп. 182-243, где таблица справочных данных по фармакологии представлена на веб-сайте.
246. Способ по пп. 182-245, где веб-сайт представляет собой один или несколько из [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com) или [www.fabrygenevariantsearch.com](http://www.fabrygenevariantsearch.com).
247. Способ по любому из пп. 182-246, где мигаластат или его соль вводят перорально.
248. Способ по любому из пп. 182-246, где мигаластат или его соль вводят посредством инъекции.
249. Способ по любому из пп. 182-248, где пациент представляет собой мужчину.
250. Способ по любому из пп. 182-248, где пациент представляет собой женщину.

cccttctgtaggggcagagagggttctaacttcattactgogtctcctgggaaggccatcag 60  
gactgctggctaaagtgggaaccaggactctttgtgagttaagaatttgtgtatattat 120  
gtgtgttatacacatTTTTTAAAAAactgtaacgacatcaggttgagcagtcgtctcggg 180  
gtggTgaattatgtgtatTTTTTAAATTTTatactatattgttatttttcaaagtTcgaa 240  
attgaatatgtagattgtTgttatcagcagaaaaataaacattattcaaatactctattc 300  
agtaaagtaatttattggggcgctttgtcaagcaogcatttgcctagatgtgactctaca 360  
gataaaattcacttggggcctcccccttacagacaatcaggcagtgagactgagTgctg 420  
aatggatagaccagcactcagaccactattttcagtatctgtttttcttaactcagggcc 480  
gtggTTTTTcaaagTTTTTgccttacggTcacccttagggTcccccgagaccggcccag 540  
acagacagatatacaaaaaacacatacacagTcatgagcgtccaccatttccccaccaggc 600  
gcagcacaggcggcttccccggcactgagatgggggggagggaggagagagcgcgaggggg 660  
gaggggaaagcagagaaacgaaagagggcggaggcggcccccgaaaccccgctctggTcttca 720  
tcatcaccacccctgggtccccagTtcccaccacacaccaacctctaacgataccgggt 780  
aattttcctccttcttccctcaaacggctatagcagagcggtagacgacgaccagaacta 840  
cttctgctcagTaaagcagTaatcaogTgagcgcctacgTcatgtgagatctcggTcac 900  
gtgagcaactctcggctTaaactcgggatcactaaggtgcgcgcacttcttctggTatgg 960  
aaatagggcgggtcaatatcaagaaaggaaggggtgattggTtagcggaaacgtcttacg 1020  
TgactgattattggTctacctctgggataacggTcccagTtgccagagaaacaataacg 1080  
tcattatttaataagTcatcggTgattggTccggccctgaggtTaatcttaaaagcccag 1140  
gttaccgcggaaatttatgctgTccggTcacggTgacaatgcagctgaggaaccagaa 1200  
ctacatctgggctgcgcgcttgcgcttgcctcctggccctcgttccctgggacatccct 1260  
ggggctagagcactggacaatggattggcaaggagcgcctaccatgggctggctgcaactgg 1320  
gagcgcctcatgtgcaaccctgactgccaggaagagccagattcctgcatcaggtatcag 1380  
atattgggTactcccttcccttTgcttttccatgtgtTgggtgtgtTggggaaactgga 1440  
gagTctcaacgggaaacagTtgagcccaggggagagctccccaccgcactctgctgctgc 1500  
TTTTTatccccagcaaaactgtccogaatcaggaactagccctaaaactttctctgtgtgac 1560  
ctttcctgggatgggagTccggccagcggccctgtttctttctctctctctctctctct 1620  
cgttctccttctctttctctttctcttcttctctctctctctctctctctctctctct 1680  
ttctctTTTTTcactgctccttgcagagcagggccaccccataggcagTgtgcccAAgT 1740  
agccctgcccggTtctatTcagacccttctgtgaaactctctgctcttctctgcccggTg 1800  
ctaaccgttagaacatctagggTgggtaggaggaatggggaaactaagattcgtgccattt 1860  
ttctcctTTTTggggTcgtggatttctcggcagTatctcaggggagTtagagagaccata 1920  
aggTcgtgagatctctcccacctgcgccatgagcgtggcatcaggctggaaggTtgaca 1980  
TggaggaactttatacatTTTacaactTgogTgagggTtgaggctggattagataggTat 2040  
TgaacatatctgaccctcaaatccttatctgTaaatTgggattacaacctTTTaatTtcc 2100  
agggagctgacaaaaaaatctgaaaaatagTtcttatctcacacaggTgagTttTcaag 2160  
gagataacctatTTTaaagTacatagcagcagcgttgaccattcaactgcgcttacagagc 2220  
aaatgtTcaatgggaaaaatgaatgTaaatctacaaatctgaatgaatagTgtatTTTc 2280  
TggagagaggatattTaccTTTctTcaaatctcaaagggtctctgtgattTaaaaaaggT 2340  
taggaatcactgatagatgtTggTaaaaggTggcagTcacagTacattTctgtgtccata 2400  
agTtattcctatgaatatctTtatagataaaagTcaggatgtTggTcagacatcacagaa 2460  
aaattggcctTgTaaCTTctatgtgaccctgtggTacagTatgtgtggcaattTgcca 2520  
TcacggattTTTTTTTTattggTattTgcatctgattataaaaactaatgcatgatcattgc 2580  
aaaaaatgtagataaagaagagcaaaaatgaaaaataaagattTccccccaccgtTccacca 2640  
cccagaaataatcatggtTtaaagTtaatatacaaactTacaattgTTTTctatataaa 2700  
TgaaaacatagattTctTtattTcattattTccataaaaaaatggatcatgTttatgtca 2760  
TgtTggctaatggcaagaccctggcaccagTctgggctcaaattctgcctcattgtTta 2820  
cttagccctgtgacattgggTaaattacactTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTgagaccggg 2880

ФИГ. 1А

tctcgtctgtcgccaggctggagtgcaagtggcagatctcggctcactgcaagtcogc	2940
ctcctgggttcacgccattctctgcctcagcctcccagtagctgggactacaggcgcc	3000
tgccaccaogcctggctcttttttttttttttttttttttttagtacagacggggtttcac	3060
catggttagccagggtggtctcaatctcctgacctcgtgattcggccgcctcagcctccca	3120
aagtgctggctgagccacogtcccagccttactttttttttttttttttttttttgagagggggtctcact	3180
ctgtcaccocaggctggagtgcaogtggcgogatctctgctcagtgcaaaactccacctcccg	3240
ggtttaagcagttctcctgctgtagtctcctgagtagctgggattacaggcacaccacca	3300
cgccagctaatttttgatctttcagtagagacgggtttcaccatggttgcccaagctggg	3360
ctcgaactcctggcctcaagtgatctgcccgccttggcctcccagagtgctgggattaca	3420
gggtgtagccaccgcacccggcctctttttttcttttttttagtctatcataccttgcaata	3480
cagtggttcttccatctggttggttttgatatttatgtaatcaaacacatcagtttttcc	3540
tttctgattctgactttggggctcatgctgagaaagtcttctcctacctgaagataatac	3600
agtatataogtttcttactagtatttttgtggatttttaaaatatttaaatcttttagtcc	3660
atctgaacttggtcttctatcagaaatgccacatttaataaataataagtcccaggtat	3720
cagatggctggaaggacctcttccgaaactttgtttaattccattaatctgtgtattctt	3780
attctaagtctaattggtccacactagcttcttttttttttttttttttttttttttttt	3840
ttttgagctggagttctogctctgttggccagctggagtagcaatgtcacgactcoggt	3900
caccgcaacctccgcctcccaggtccaagcaattctcctgcctcatcctcgcgagtagct	3960
ggaattacaggcatgcccaccacgcctagctattttgattttttagtagagatgggggt	4020
tctccatggtggtcaggctggtctcaaaactcccagcctcaggtgatctgcctgcctcggc	4080
ctccccaaatgctggtatttacaggcgtgagccaccacgcccagccttcatcttttaatga	4140
atgtacatgtatgtaatcttttaggtgaactttttgtaatggttgccaagttccttaa	4200
aagcctttttggaagctgggcaggtggccacgctgtaatcccagcattttgggagctcg	4260
agggcaggtggatcacttgagggcaggagttcaagactagcctagccaaaatgcaaaacc	4320
tgtctctactaaagatacaaaaattagccggatgogtaggcacatgcctgtaatctcagc	4380
tactcgggagctgagctagaagaatcgttgaaaccggggagggcagaggttgcagtgagc	4440
aagatggcgccactgcactccagcctgggtgacagagggagactccatctcaaaaaaaaa	4500
aaaaaaaaaaaaagataaaaaaggaaacctaatgactcttgggctttgttaaggattttgt	4560
aaatatacaaaaggattgcaaggaaaattaacttatttttaataattgagtagcttatcca	4620
agagcaaaaataatatttctccatttattcaaatcatttaggagcatcatagttttaacat	4680
atgggccttgccagctatcttaaatttatctctaggcatttttaggttggtcagttggtctt	4740
gtgaatgggatctttttctccaaataggattattggtgatctggttgattatggttaact	4800
ttgtagtttctgactttactgaaactgtctcttagatctaatactcttttcaatttcac	4860
atataatttctcattcctattttgtttgggggttttagggcgggaatattaacgggataag	4920
agagacaaaaagaaaatctggaaaaacaattcattttaccttacattgcttgtgattacta	4980
ccacactattactgggttgcaaaaaattgtgaaatcccagggtgcctaataaaatgggagg	5040
tacctaaagtgttcatttaaatgaattgtaattatttgaatttctctttcagtgagaag	5100
ctcttcatggagatggcagagctcatggtctcagaaggctggaaggatgcaggttatgag	5160
tacctctgcattgatgactggtggatggctccccaaagagattcagaaggcagacttcag	5220
gcagaccctcagcgtcttctcctcatgggattcggccagctagctaattatgtgagtttatag	5280
ataatggtcttggttcattcagaggactgtaagcacttctgtacagaagcttggttagaaa	5340
cagcctcatggccggcggtgggtggctcacgctgtaatccaacactttggggaggccgag	5400
gcccgggtggatcacctgaggtcaagagttcaagaccagcctggccaacatggtgaaacccc	5460
aactctatataaaagtacaaaaattagctgggcatgggtggtagcgcctgtaaccccagc	5520
tacttgggagctgagccaggacaatcgttgaaaccaggaggtggaagtttcagtgagc	5580
tgagatcacgccattgcactctagcctgggcaacaaaagagaactccatctcaaaaaaa	5640
aaaacaaggaaaaaaaagaaacagccctcatgcacttagaaagtagaatagctggctgt	5700
atctgaacattgaattctaaggcttatcaggtggactttgcattccatcagcagacaatt	5760

ФИГ. 1В



tctatcaacagtccttccaccagtatctctaaaatatctcctgaatcagcccacttccct	8700
ccatcttcactacatgcacctggccttccaagctactatcggctctcaaccagactgct	8760
gggaccacctgatctctctgcttccactctgtctcaacccccatctatcttccaagcagc	8820
actagagttatcatattaaaatgtaaatatcagtttttttaagaaaaaacctga	8880
gacttaacagagttataaaaaatataaatgtcatcatcagttccctgcttaaaacctta	8940
actcgttccaattgcacttggaatgaaaccaaaactgcactgatccagcccttgectgcc	9000
tccccaaagtccaaggggtcatggctctttccctggctacactggttttctttctgtccc	9060
tcaacactgcaagcctattgctgccccagggcctttacacttgctttttctgectaga	9120
acagttcttccccaaagatttttaagggcgggctcctaacattgaagtgcgagacca	9180
aacgccacatagcagacagttcttctctaactactttaaaatagccctctgtccattca	9240
ttcttcatcacattaacctgttttaattttctctcagagctccacactatttggaaagtat	9300
ttgttgacttggtaacctgtctccccactagagtgtaagtttcatgagggcagggacctt	9360
gtctgactttgactgtatctctcgcataatgggttaagtggttaaatagttatttatggaatg	9420
aatccctattatccctcattatctctgcaaaatagtctttttctcaacatcttaaac	9480
tgatatcccacctgcctatctacaaaacttttttttggcagacagagtctcactgtcacc	9540
ggctagagtgacagtgcccatctcggctcactgcaacctccgctccgggttaagcg	9600
attctcttgctcagcctcccagtagctgggattataggcgtgcctaccacatctggct	9660
aatttttgatttttagtagagatgggttcaccatgttggccagcttctctcgaactcc	9720
tgacctcagatgatccacctgcctcggcctcccaaagtgcgggattacaggcatgagcc	9780
accgtgccagcctctacaaaactttttattccattaacaaactatctctgggatttaag	9840
ttttcttaatacttgatggagtcctatgtaatttttcgagcttttaattttactaagacca	9900
ttttagttctgattatagaagtaaatcaacttaagggatttcaagttatagggcctact	9960
tctgaagcaacttcttacagtgaaaattcattataaggggttagacctccttatggaga	10020
cgttcaatctgtaaaactcaagagaaggctacaagtgctcctttaaactgttttcatctc	10080
acaaggatgtagtagaaagtaaacagaagagtcatatctgttttcacagcccaattata	10140
cagaatccgacagtatcctcgaatcactggcgaatttttgcctgacattgatgatccctga	10200
aaagtataaagagtatcttggactggacatcttttaaccaggagagaattggtgatgtg	10260
ctggaccaggggttggaaatgaccagataggttaaaaacttgagccctccttgttcaag	10320
accctgcggtaggcttgtttcctattttgacattcaaggtaaatcaaggtaagttcctg	10380
ggaggaggctttatgtgagagtacttagagcaggatgctgtggaagtggtttctccata	10440
tgggtcatctaggtaactttaagaatgtttcctcctctcttggtttgaattatctcattct	10500
ttttctcagttagtgatggcaactttggcctcagctggaatcagcaagtaactcagatg	10560
gccctctggctatcatggctgctcctttattcatgtctaatacctccgacacatcagc	10620
cctcaagccaaagctctccttcaggataaaggacgtaattgccatcaatcaggaccccttg	10680
ggcaagcaagggtaaccagcttagacaggtaaataagagtatatattttaagatggctta	10740
tatacccaataccaactttgtcttgggcctaaatctattttttcccttgctcttgatgt	10800
tactatcagtaataaagcttcttggctagaaacattactttatctccaaaataatgctaca	10860
ggatcatttttaattttcctacaagtgcttgatagttctgacattaagaatgaatgcca	10920
actaacagggccacttatcactagttgctaagcaaccacactttcttggttttcaggg	10980
gacaactttgaagtgtgggaaccgacctctctcaggettagcctgggctgtagctatgata	11040
aaccggcagagatgggtggacctcgtcttataccatcgcagttgcttccctgggtaaa	11100
ggagtggcctgtaatcctgcctgcttcatcacacagctcctccctgtgaaaaggaaagcta	11160
gggttctatgaatggacttcaaggttaagaagtcacataaatcccacaggcactgttttg	11220
cttcagctagaaaatacaatgcagatgtcattaaaagacttactttaaaatgtttat	11280
attgccaactactacttccctgtccacctttttctccattcactttaaaagctcaaggcta	11340
gggtggctcatgctgtaatcccagcactttgggaggctgaggcggcagatcacctgagg	11400
tcgggactttgagaccgcctggacaacatgggtgaaaccccatttctaataaaaataaa	11460
aaattagccaggtgtgggtggcgcacctgtgggtcccagctactctggggctgaggcatga	11520

ФИГ. 1D

gaatcgcttgaacccgggagtgagggttg cattgagctgagatcatgccacctcactcca	11580
gcctgggcaacaaagattccatctcaaaaaaaaaaaaaaaaaagccaggcacagtggctcatg	11640
cctggaatcccagcacttttggaaagctgaggcaggcagatcacttgaggttaggatttca	11700
agaccagcctggctaacatagtaaagcctgtctctactaaaaatacaaaaattagccag	11760
gtatgggtggcgagcttctgtagccccagctactcaggagactgaggcaggagaatcactt	11820
gaacccgggaagtgggggggtgcagtgacccaagatcacgccactgcattccagcctggg	11880
caacagagcaagactccatctcaaaaaaaaaaagttctatttccttgaataaaattttccg	11940
aagtttaaacttttaggaataaaaactattaaaccctgatttactcatccagatacccaccc	12000
ccctggtgagattctctcccattatcaaaatgtgtagcatatttaactaccaagagct	12060
aaacatcattaagactgaaatgtattaagaagatgtataggccaggcacgggtgtctcac	12120
gcctgtaatcccaacactttgggaggccaagtcgggaggatcacgaggtcaggagatgga	12180
gaccatcctggccaacatggtgaaacccccctctctactaaaaatacaaaaattagccagg	12240
caggtggcaggcacctgtaatcccagctactccagaggctgaggcaggacaatcacttga	12300
acctgggaggcagaggctgcagtgagctgaggttgtaccaattgcactccagcctaggta	12360
acgagcaacactccatctcaaaaaaaaaagaaaaaaaaaagatgtataaatttggaaactgta	12420
agaggcattttaaaga	12436

**ФИГ. 1Е**

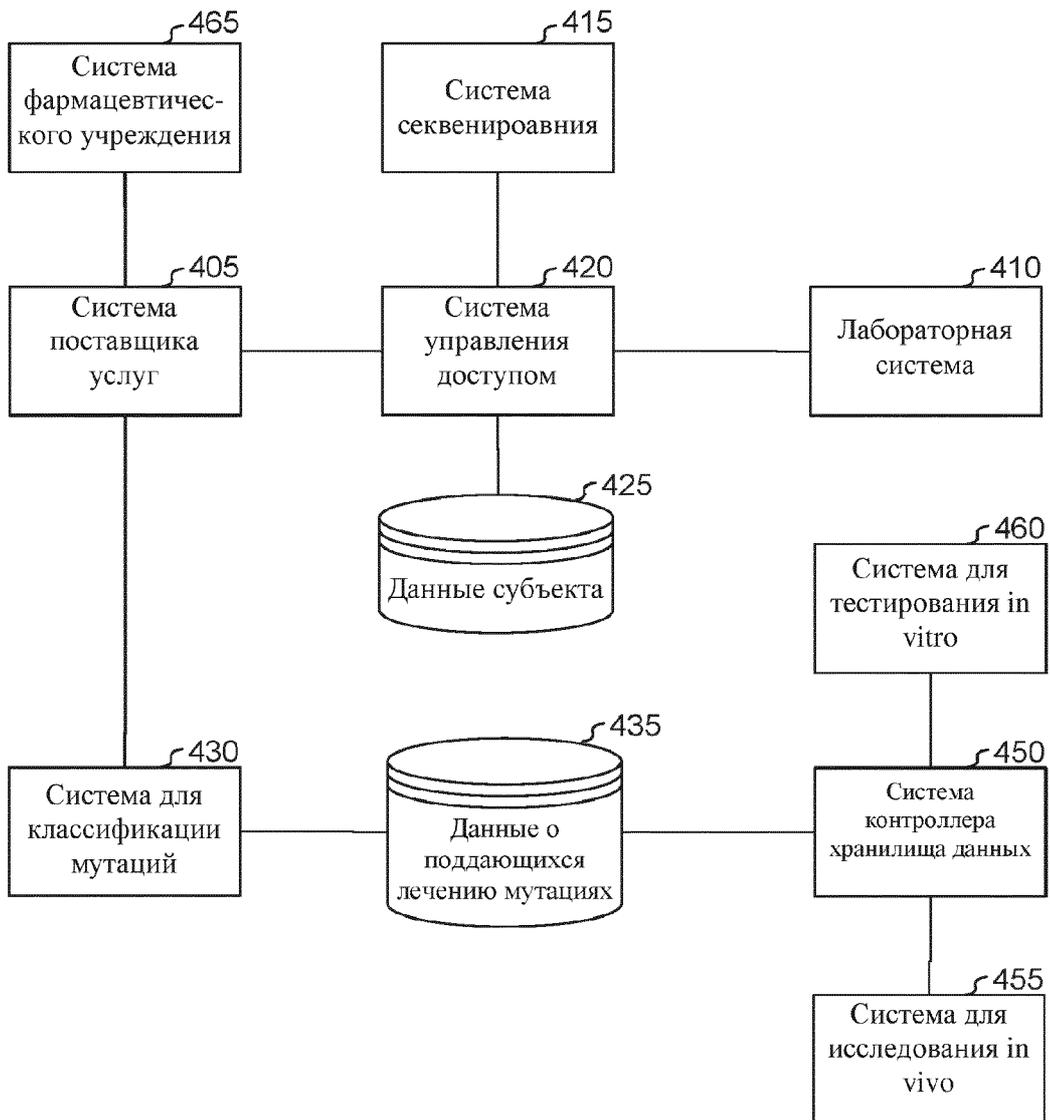
MQLRNPELHL	GCALALRFLA	LVSWDIPGAR	ALDNGLARTP	TMGWLHWERF	MCNLDCQEEP	60
DSCISEKLFM	EMAELMVSEG	WKDAGYEYLC	IDDCWMAPQR	DSEGRLOADP	QRFPHGIRQL	120
ANYVHSKGLK	LGIYADVGNK	TCAGFPGSFG	YYDIDAQTFA	DWGVDLLKFD	GCYCDSLENL	180
ADGYKHMSLA	LNRTGRSIVY	SCEWPLYMWP	FQKPNYTEIR	QYCNHWRNFA	DIDDSWKSJK	240
SILDWTSFNQ	ERIVDVAGPG	GWNDPOMLVI	GNFGLSWNQQ	VTQMALWAIM	AAPLFMSNDL	300
RHISPQAKAL	LQDKDVIAIN	QDPLGXQGYQ	LRQGDNFEVW	ERPLSGLAWA	VAMINRQEIG	360
GPRSYTIAVA	SLGKGVACNP	ACFITQLLPV	KRKLGFYEWT	SRLRSHINPT	GTVLLQLENT	420
MQMSLKDLL						429

**ФИГ. 2**

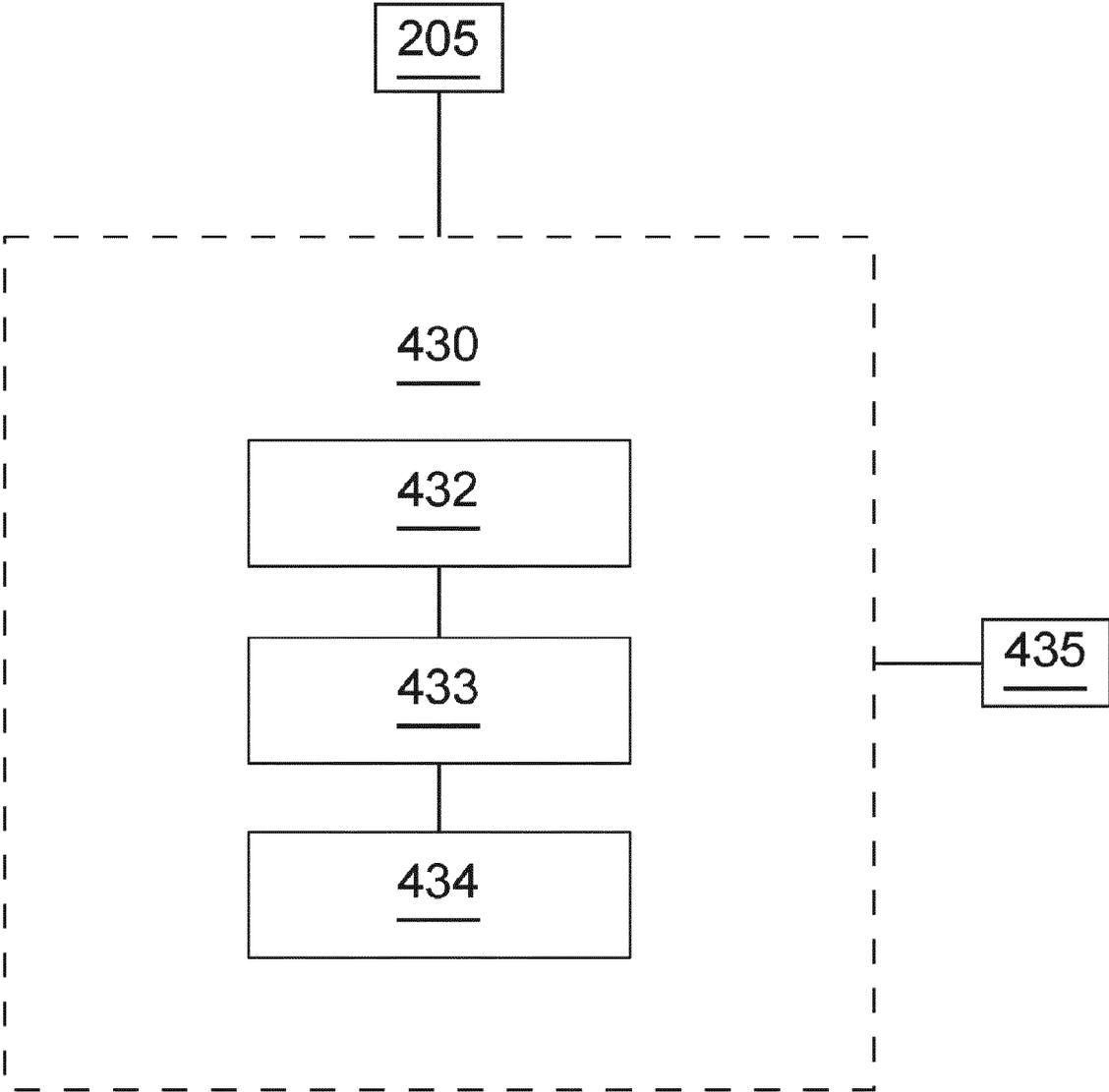
atgcagctgaggaatcccgagctccacctgggctgtgctctggctctgcggttcctggccctc  
gtgtcctgggacatccctggcgctagggccctcgataacggactggcccggacccccacaatg  
ggatggctccactgggaaaggttcatgtgcaatctggactgtcaggaggaaccogactcctgc  
atcagcgaaaagctcttcatggagatggccgagctgatggtgagcaggggctggaaggacgcc  
ggctacgagtatctgtgcatcgatgactgctggatggccccctcaaagggactccgaaggcagg  
ctgcaggctgatccccaaaggttccccacggaatccggcagctcgccaactacgtgattcc  
aagggcctcaagctcggcatctacgccgacgtgggcaacaaaacatgcgcgggatccccggc  
agcttcggctactacgacatcgacgccagacattcgctgattggggagtggacctgctgaag  
ttcgacggctgttactgcgattccctggaaaaactggccgacggctacaaacacatgtccctc  
gccctgaaccggacaggcaggtccatcgtgtacagctgcgagtgccccctgtacatgtggcct  
ttccagaagcccaactacacagagatcaggcagtagtgcaccactggaggaacttcgctgac  
atcgacgactcctggaagagcatcaagagcatcctggactggaccagcttcaaccaggagagg  
atcgtggacgtggctggaccocggaggctggaacgacccccgatatgctggtgattggcaacttc  
ggactgagctggaaccagcaggtgacccagatggccctgtgggccattatggccgctcccctg  
ttcatgtccaacgacctgaggcacatcagccccagggccaaggctctgctgcaggacaaggat  
gtgategccatcaaccaggacccccctgggcaagcagggtaccagctgaggcaaggagataac  
ttcgaggtgtgggagaggccccctgtccggactggcttgggcccgtggccatgatcaatcggcag  
gagatcggcggacccccggtcctacaccattgctgtggccagcctgggaaaaggagtcgctgc  
aaccocgctgcttattaccagctgctccccgtgaagcggaaagctgggcttctatgagtg  
accagcaggtgaggtcccatatcaatcctaccggcaccgtcctcctccagctcgagaatacc  
atgcagatgagcctcaaggatctgctgtga

**ФИГ. 3**

400  
↘

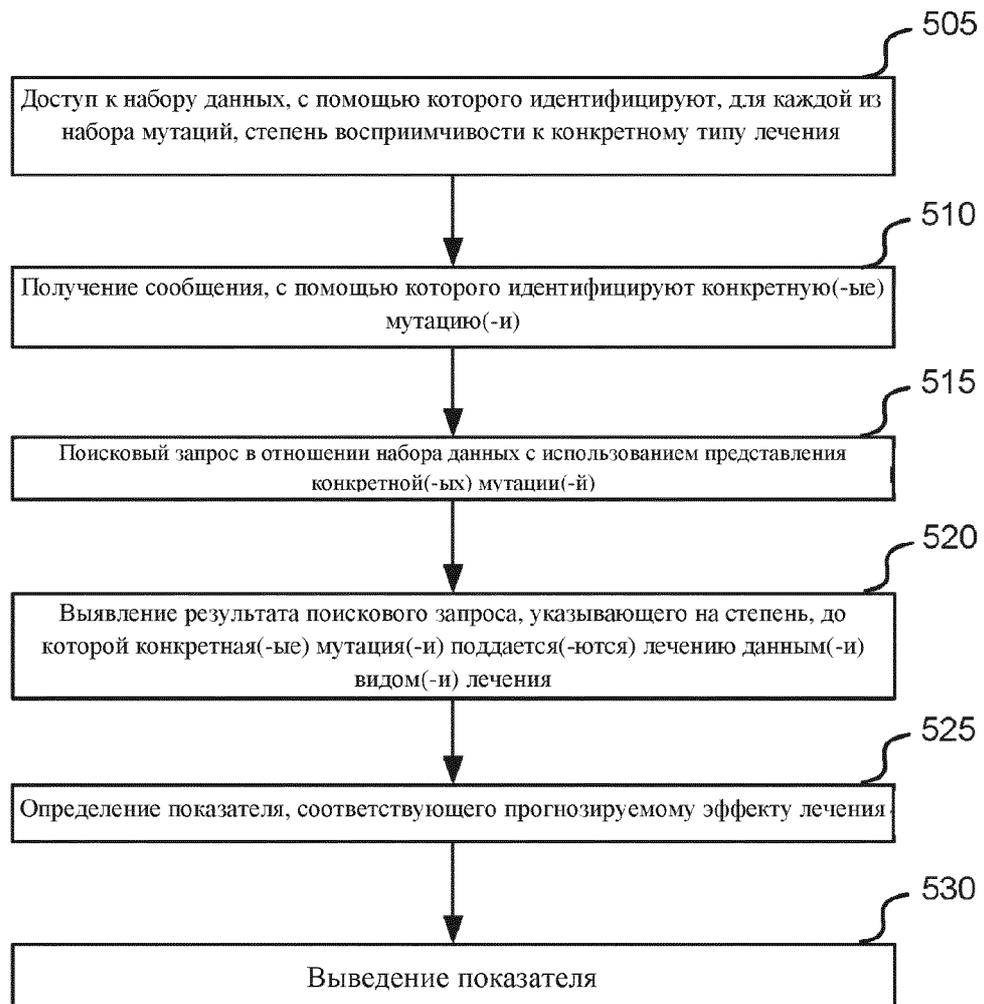


ФИГ. 4А

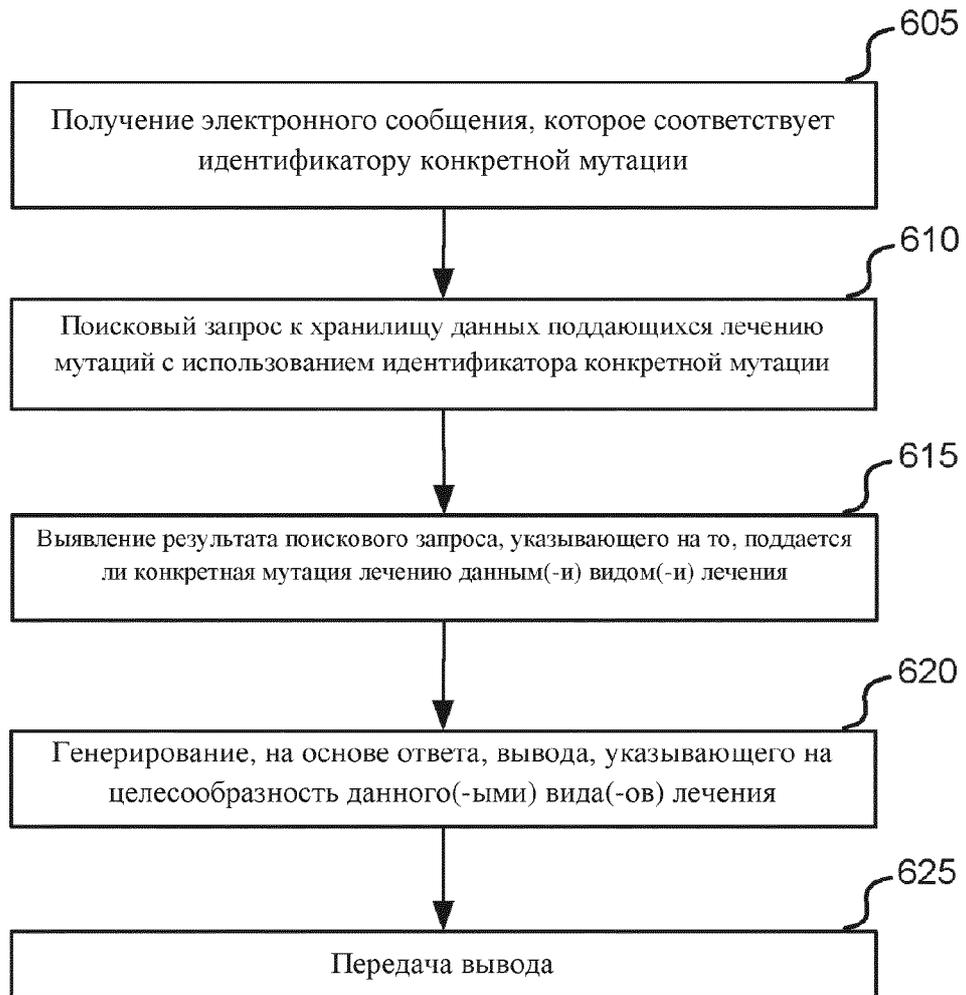


ФИГ. 4В

500



ФИГ. 5

600  


ФИГ. 6

Замена нуклеотида	Замена нуклеотида	Изменение в последовательности белка
c.167G>T	c.G167T	C56F
c.170A>G	c.A170G	Q57R
c.170A>T	c.A170T	Q57L
c.175G>A	c.G175A	E59K
c.178C>A	c.C178A	P60T
c.178C>T	c.C178T	P60S
c.179C>T	c.C179T	P60L

ФИГ. 7

ПАЦИЕНТ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ОДИНОЧНОЙ МУТАЦИЕЙ	ПАЦИЕНТ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ НЕСКОЛЬКИМИ МУТАЦИЯМИ*
<p><b>Введение либо нуклеотидной, либо аминокислотной замены.</b></p> <p><b>В отношении нуклеотидной замены</b> Пожалуйста, используйте формат с.№A&gt;B или с.A№B в отношении замен в нуклеотидной последовательности, где 'с.' является необязательным; № обозначает номер: A и B представляют собой буквы. Примеры: <u>с.8T&gt;C</u> или <u>с.T8C</u></p> <p><b>В отношении аминокислотной замены</b> Пожалуйста, используйте формат р.А№В для замен в белковой последовательности, где 'р.' является необязательным; № обозначает номер: A и B представляют собой буквы. Пример: или <u>р.L3P</u></p>	
ct8c	Поиск
<p><b>РЕЗУЛЬТАТ: НЕ РАСПОЗНАНО</b></p> <p>ct8c не распознана. Пожалуйста, перепроверьте вводимые данные.</p> <p>Возможно вы имели в виду <b>с.T8C</b>, или <b>с.T2C</b>, или <b>с.T758C</b>?</p> <p>Некоторые из наиболее распространенных ошибок перечислены ниже:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Пробелы не распознаются</li> <li>&gt; Убедитесь, что вы правильно расставили знаки препинания</li> <li>&gt; 3-Буквенный код аминокислоты не распознается</li> </ul>	

ФИГ. 8