



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012137504/10, 04.02.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.02.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.02.2010 JP 2010-023453;
18.08.2010 JP 2010-183161

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2014 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 20.09.2016 Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: BROCK GRILL et al; Activation/ Division of Lymphocytes Results in Increased Levels of Cytoplasmic Activation/Proliferation-Associated Protein-1: Prototype of a New Family of Proteins; The Journal of Immunology; 2004, v.172 n4 (2389-2400). WO 2008088583 A2, от 24.07.2008. WO2083070 A2, от 24.10.2002. RU 2319709 C2, от 20.03.2008.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 04.09.2012

(86) Заявка РСТ:
JP 2011/052412 (04.02.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/096533 (11.08.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

КОБАЯСИ Синити (JP),
ОКАНО Фумиеси (JP),
САИТО Таканори (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ТОРЭЙ ИНДАСТРИЗ, ИНК. (JP)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И/ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биохимии, в частности к лекарственному средству для лечения или профилактики CAPRIN-1 экспрессирующего рака. Также раскрыты антитела, обладающие иммунологической активностью по отношению к белку CAPRIN-1, лекарственное средство, содержащее указанные

антитела, и моноклональное антитело, которое специфически связывается с белком CAPRIN-1. Раскрыт способ лечения или профилактики CAPRIN-1 экспрессирующего рака. Изобретение позволяет эффективно лечить опосредуемый CAPRIN-1 рак. 10 н. и 5 з.п. ф-лы, 2 ил., 7 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 597 971** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

C12N 15/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012137504/10, 04.02.2011

(24) Effective date for property rights:
04.02.2011

Priority:

(30) Convention priority:
04.02.2010 JP 2010-023453;
18.08.2010 JP 2010-183161

(43) Application published: 10.03.2014 Bull. № 7

(45) Date of publication: 20.09.2016 Bull. № 26

(85) Commencement of national phase: 04.09.2012

(86) PCT application:
JP 2011/052412 (04.02.2011)

(87) PCT publication:
WO 2011/096533 (11.08.2011)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "JURidicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

**KOBAYASI Siniti (JP),
OKANO Fumiesi (JP),
SAITO Takanori (JP)**

(73) Proprietor(s):

TOREJ INDASTRIZ, INK. (JP)

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT AND/OR PREVENTION OF CANCER

(57) Abstract:

FIELD: biochemistry.

SUBSTANCE: invention is related to biochemistry, particularly to the drug for treatment or prevention of the CAPRIN-1 expressing cancer. Also disclosed are antibodies possessing immunologic activity with respect to CAPRIN-1, therapeutic agent containing the said antibodies and a monoclonal antibody which is

specifically bound to the CAPRIN-1 protein. Disclosed is a method of treatment or prevention of CAPRIN-1 expressing cancer.

EFFECT: invention provides effective treatment of the mediated CAPRIN-1 cancer.

15 cl, 2 dwg, 7 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому фармацевтическому применению антитела против CAPRIN-1 или его фрагменту в качестве средства для лечения и/или профилактики рака.

5 **Уровень техники**

Рак является лидирующей причиной смертности. Проводимая в настоящее время терапия, главным образом, включает хирургическое вмешательство в сочетании с
лучевой терапией и химиотерапией. Несмотря на разработку новых хирургических
приемов и открытие новых противораковых средств в последние годы, результаты
лечения рака ненамного улучшились в последнее время, за исключением некоторых
10 типов рака. Недавние успехи в молекулярной биологии или иммунологии рака привели
к идентификации антител, специфично взаимодействующих с раковым заболеванием,
раковых антигенов, узнаваемых цитотоксическими Т-клетками, генов, кодирующих
раковые антигены, и тому подобного. Потребность в специфичной терапии рака,
15 нацеленной на раковые антигены, возрастает (непатентная литература 1).

При терапии рака желательно, чтобы пептиды, полипептиды или белки,
распознаваемые в качестве антигенов, почти не присутствовали в нормальных клетках,
но присутствовали специфично в раковых клетках, чтобы уменьшить побочные эффекты.
В 1991 году Boon с соавторами (Ludwig Institute for Cancer Research, Belgium) выделили
20 антиген меланомы человека MAGE1, узнаваемый CD8-позитивными Т-клетками,
способом клонирования кДНК на основе экспрессии с использованием аутологичных
линий раковых клеток и реактивных по отношению к опухоли Т-клеток (непатентная
литература 2). Впоследствии сообщили о способе SEREX (серологическая идентификация
антигенов посредством основанного на экспрессии рекомбинантов клонирования),
25 который включает в себя идентификацию опухолевых антигенов, узнаваемых
антителами, которые продуцируются *in vivo* в ответ на а аутологичный рак у пациента
с раковым заболеванием, способом клонирования генов на основе экспрессии
(непатентная литература 3 и патентная литература 1). С применением такого способа
были выделены некоторые раковые антигены, которые практически не экспрессируются
30 в нормальных клетках, но специфично экспрессируются в раковых клетках (непатентная
литература 4-9). Кроме того, проводили клинические испытания клеточной терапии,
нацеленной на некоторые раковые антигены, с использованием иммунцитов,
специфично отвечающих на раковые антигены, или специфичной по отношению к
раковому заболеванию иммунотерапии с использованием вакцин или тому подобного,
35 содержащих раковые антигены.

Тем временем, в последние годы во всем мире появились различные лекарства на
основе антител, мишенью которых являются антигенные белки на раковых клетках,
для лечения рака. Лекарства на основе антител оказывают некоторое
фармакологическое действие в качестве специфичных для рака терапевтических средств,
40 и поэтому привлекают внимание. Однако большинство антигенных белков, которые
должны быть мишенями, также экспрессируются в нормальных клетках, так что не
только раковые клетки, но и нормальные клетки, экспрессирующие антигены, также
повреждаются в результате введения антител. Полученные побочные эффекты являются
поводом для беспокойства. Поэтому предполагается, что идентификация раковых
45 антигенов, которые специфично экспрессируются на поверхности раковой клетки, и
применение антител, мишенью которых являются раковые антигены, в качестве
фармацевтических средств позволит осуществить лечение основанными на антителах
лекарственными средствами с более низкими побочными эффектами.

Цитоплазматический и ассоциированный с пролиферацией белок 1 (CAPRIN-1) экспрессируется, когда нормальные клетки в фазе покоя активируются или подвергаются клеточному делению, и он является внутриклеточным белком, который, как известно, образует внутриклеточные стрессовые гранулы с РНК в клетках для участия в транспорте мРНК и регуляции трансляции. При этом существует много других названий указанного CAPRIN-1, таких как GPI-заякоренный мембранный белок 1 или поверхностный маркерный белок 1 мембранного компонента (M11S1), поскольку такие белки были известны как якобы белки клеточной мембраны. Такие названия происходят на основании сообщения о том, что последовательность гена CAPRIN-1 соответствует мембранному белку, имеющему GPI-связывающую область и экспрессируемому в раковых клетках прямой и ободочной кишки (непатентная литература 10). Однако последовательность гена CAPRIN-1, представленная в указанном сообщении, оказалась неправильной, как было выявлено позднее. Недавно появилось следующее сообщение; а именно, делеция одного нуклеотида в последовательности гена CAPRIN-1, зарегистрированной в GenBank или тому подобной, вызывает сдвиг рамки, так что происходит утрата 80 аминокислот из С-конца, приводя к образованию артефакта (74 аминокислоты), который соответствует GPI-связывающей части, указанной в предыдущем сообщении, и кроме того, также присутствует другая ошибка с 5'-стороны генной последовательности, так что происходит утрата 53 аминокислот из N-конца (непатентная литература 11). Также недавно появилось сообщение о том, что белок, кодируемый последовательностью гена CAPRIN-1, зарегистрированной в GenBank или тому подобной, не является белком клеточной мембраны (непатентная литература 11).

Кроме того, на основе сообщения в непатентной литературе 10 о том, что CAPRIN-1 является белком клеточной мембраны, в патентной литературе 2 и 3 описано, что CAPRIN-1 (в качестве белка клеточной мембраны) под названием M11S1 может быть использован в качестве мишени для основанного на антителах лекарственного средства при терапии рака, хотя в рабочих примерах не описано лечение с применением антитела против данного белка. Однако, как сообщается в непатентной литературе 11, обычно полагали со времени подачи патентного документа 2 до настоящего времени, что CAPRIN-1 не экспрессируется на поверхности клетки. Содержание патентных документов 2 и 3, основанных только на неверной информации о том, что CAPRIN-1 является белком клеточной мембраны, не следует понимать как обычный уровень техники, известный специалистам в данной области.

Литература известного уровня техники

Патентная литература

Патентная литература 1: патент США № 5698396

Патентная литература 2: US2008/0075722

Патентная литература 3: WO2005/100998

Непатентная литература

Непатентная литература 1: Tsuyoshi Akiyoshi, "Gan To Kagaku-Ryoho (Cancer and Chemotherapy)," 1997, Vol. 24, p551-519 (Cancer and Chemotherapy Publishers, Inc., Japan)

Непатентная литература 2: Bruggen P. et al., Science, 254: 1643-1647 (1991)

Непатентная литература 3: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 92: 11810-11813 (1995)

Непатентная литература 4: Int. J. Cancer, 72: 965-971 (1997)

Непатентная литература 5: Cancer Res., 58: 1034-1041 (1998)

Непатентная литература 6: Int. J. Cancer, 29: 652-658 (1998)

Непатентная литература 7: Int. J. Oncol., 14: 703-708 (1999)

Непатентная литература 8: Cancer Res., 56: 4766-4772 (1996)

Непатентная литература 9: Hum. Mol. Genet6: 33-39, 1997

Непатентная литература 10: J. Biol. Chem., 270: 20717-20723, 1995

Непатентная литература 11: J. Immunol., 172: 2389-2400, 2004

Сущность изобретения

5 Проблема, решаемая изобретением

Целями настоящего изобретения являются: идентификация белка ракового антигена, специфично экспрессируемого на поверхности раковой клетки, и применение антитела, мишенью которого является белок ракового антигена, в качестве средства для лечения и/или профилактики рака.

10 Способы решения проблемы

В результате интенсивных исследований авторы настоящего изобретения в настоящее время получили кДНК, кодирующую белок, который связывается с антителом, присутствующем в сыворотке собак с раком молочной железы, способом SEREX, используя как библиотеки кДНК, полученные из тканей семенников собак, так и
 15 сыворотки собак с раком молочной железы. Кроме того, авторы настоящего изобретения получили в настоящее время белки CAPRIN-1, имеющие аминокислотные последовательности, пронумерованные четными числами среди последовательностей SEQ ID NO: 2-30, и антитела против таких белков CAPRIN-1, на основе полученного гена собак и соответствующих гомологичных генов человека, коровы, лошади, мыши
 20 и кур. Таким образом, авторы настоящего изобретения обнаружили в настоящее время, что CAPRIN-1 специфично экспрессируется в клетках рака молочной железы, опухоли головного мозга, лейкоза, лимфомы, рака легкого, рака шейки матки, рака мочевого пузыря, рака пищевода, рака прямой и ободочной кишки, раке желудка, рака почек, рака яичника, рака простаты и фибросаркомы, и что часть белка CAPRIN-1 специфично
 25 экспрессируется на поверхности каждой раковой клетки. Таким образом, авторы изобретения в настоящее время обнаружили, что антитело или антитела против части CAPRIN-1, экспрессируемой на поверхности каждой раковой клетки, является/являются цитотоксичными для CAPRIN-1-экспрессирующих раковых клеток. На основе указанных открытий было осуществлено настоящее изобретение, которое описано ниже.

30 Настоящее изобретение имеет следующие отличительные признаки.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения и/или профилактики рака, содержащей антитело или его фрагмент в качестве активного ингредиента, обладающего иммунологической реактивностью по отношению к
 35 неполному полипептиду CAPRIN-1, при этом CAPRIN-1 представлен любой из последовательностей, пронумерованных четными числами в SEQ ID NO: 2-30, и при этом неполный полипептид содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 37, или аминокислотную последовательность, имеющую 80% или более высокую идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 37.

40 В одном варианте указанный выше рак представляет собой рак молочной железы, опухоль головного мозга, лейкоз, лимфому, рак легкого, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак прямой и ободочной кишки, рак желудка, рак почек, рак яичника, рак простаты или фибросаркому.

В другом варианте антитело является моноклональным антителом или
 45 поликлональным антителом.

В другом варианте антитело является человеческим антителом, гуманизированным антителом, химерным антителом, одноцепочечным антителом или биспецифичным антителом.

Настоящее описание включают все или часть содержания, которое раскрыто в описаниях и/или на чертежах в заявках на выдачу патента Японии No. 2010-023453 и 2010-183161, на основании которых настоящая заявка притязает на приоритет.

Результаты изобретения

5 Антитело против CAPRIN-1, применяемое в настоящем изобретении, является цитотоксичным для раковых клеток. Как таковое антитело против CAPRIN-1 применимо для лечения или профилактики рака.

Краткое описание чертежей

10 Фиг. 1 показывает картины экспрессии генов, кодирующих белки CAPRIN-1, в нормальных тканях и в линиях опухолевых клеток. Обозначение №1 указывает на картины экспрессии генов, кодирующих белки CAPRIN-1, и обозначение №2 указывает на картины экспрессии генов GAPDH.

15 Фиг. 2 показывает цитотоксичность по отношению к линии раковых клеток молочной железы MDA-MB-157, экспрессирующих CAPRIN-1, поликлональных анти-CAPRIN-1-антител, которые взаимодействуют с поверхностями раковых клеток. Обозначение №3 указывает активность, проявляемую в случае, когда добавляют поликлональное анти-CAPRIN-1-антитело №1. Обозначение №4 указывает активность, проявляемую в случае, когда добавляли контрольное антитело от кролика, не иммунизированного антигеном. Обозначение №5 указывает на активность, проявляемую в случае добавления PBS
20 вместо антител.

Способ осуществления изобретения

Противоопухолевую активность антитела против полипептида, представленного любой из последовательностей SEQ ID NO: 2-30, пронумерованных четными числами, используемого в настоящем изобретении, можно оценить благодаря определению *in*
25 *vivo* подавления опухолевого роста у животных с раковым заболеванием или благодаря исследованию того, проявляет ли антитело или не проявляет цитотоксичность посредством иммунцитов или комплемента по отношению к опухолевым клеткам, экспрессирующим полипептид, *in vitro*, как описано далее.

В данном контексте нуклеотидные последовательности полинуклеотидов, кодирующих белки, содержащие аминокислотные последовательности,
30 пронумерованные четными числами (т.е., SEQ ID NO: 2, 4, 6,..., 28, 30) среди последовательностей SEQ ID NO: 2-30, представлены последовательностями, пронумерованными нечетными числами (т.е., SEQ ID NO: 1, 3, 5,..., 27, 29) среди последовательностей SEQ ID NO: 1-29.

35 Аминокислотные последовательности, которые представлены в виде SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 и 14 в списке последовательностей, приведенном в настоящем описании, представляют собой аминокислотные последовательности CAPRIN-1, выделенные в виде полипептидов, которые связываются с антителами, специфично присутствующими в сыворотке от собаки с раковым заболеванием, способом SEREX с использованием
40 библиотеки кДНК из ткани семенников собаки и сыворотки собаки с раком молочной железы. Аминокислотные последовательности, представленные в виде SEQ ID NO: 2 и 4, представляют собой аминокислотные последовательности CAPRIN-1, выделенные в виде гомологов человека. Аминокислотная последовательность, представленная в SEQ ID NO: 16, является аминокислотной последовательностью CAPRIN-1, выделенной
45 в качестве гомолога, присутствующего у коров. Аминокислотная последовательность, представленная в SEQ ID NO: 18, является аминокислотной последовательностью CAPRIN-1, выделенной в качестве гомолога, присутствующего у лошади. Аминокислотные последовательности, представленные SEQ ID NO: 20-28, являются

аминокислотными последовательностями CAPRIN-1, выделенными в качестве мышинных гомологов. Аминокислотная последовательность, представленная в виде SEQ ID NO: 30, является аминокислотной последовательностью CAPRIN-1, выделенного в качестве куриного гомолога (см. пример 1, описанный далее). Известно, что CAPRIN-1

5 экспрессируется, когда нормальные клетки в фазе покоя подвергаются активации или стимуляции клеточного деления.

Было известно, что CAPRIN-1 не экспрессируется на поверхности клеток. Однако в результате исследования, проведенного авторами настоящего изобретения, в настоящее время выявлено, что часть белка CAPRIN-1 экспрессируется на поверхности различных

10 раковых клеток. Таким образом, в настоящее время обнаружено, что антитело, узнающее неполный полипептид белка CAPRIN-1, который содержит аминокислотную последовательность, представленную в виде SEQ ID NO: 37, или аминокислотную последовательность, имеющую 80% или более высокую, предпочтительно 85% или более высокую, более предпочтительно 90% или более высокую, еще более

15 предпочтительно 95% или более высокую идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 37, проявляет противоопухолевую активность. Примеры антител согласно настоящему изобретению включают все антитела, которые связываются с фрагментом указанного выше белка CAPRIN-1 и проявляют противоопухолевую активность.

Описанное выше анти-CAPRIN-1-антитело, используемое в настоящем изобретении, может быть антителом любого типа, при условии, что оно может проявлять противоопухолевую активность. Примеры таких антител включают моноклональные антитела, поликлональные антитела, рекомбинантные антитела, такие как синтетические антитела, полиспецифичные антитела, гуманизированные антитела, химерные антитела

25 и одноцепочечные антитела (scFv), человеческие антитела и их фрагменты, такие как Fab, F(ab')₂ и Fv. Такие антитела и их фрагменты могут быть получены способами, известными специалистам в данной области. В настоящем изобретении требуются антитела, обладающие иммунологической реактивностью по отношению к белкам CAPRIN-1 или его неполным полипептидам (то есть связывающиеся с белками CAPRIN-1

30 в результате взаимодействия антиген-антитело), и предпочтительно антитела, способные специфично связываться с белками CAPRIN-1. Предпочтительно они являются моноклональными антителами. Также можно применять поликлональные антитела, при условии, что могут быть стабильно продуцированы гомогенные антитела. Также в том случае, когда субъектом является человек, требуются человеческие антитела или гуманизированные антитела, чтобы избежать, или чтобы подавить отторжение. Термин «специфично связывающееся с белком CAPRIN-1» в используемом в настоящем описании

35 смысле означает, что антитело специфично связывается с белком CAPRIN-1, но по существу не связывается с другими белками, отличными от белка CAPRIN-1.

Противоопухолевую активность антитела, которое можно применять в настоящем изобретении, можно оценивать, как описано ниже, путем исследования *in vivo* подавления

40 роста опухоли у животных с раковым заболеванием или путем исследования того, проявляет ли оно или не проявляет цитотоксическую активность *in vitro*, которая опосредована иммунocyтами или комплементом, по отношению к опухолевым клеткам, экспрессирующим полипептид.

Кроме того, примерами субъектов для лечения и/или профилактики рака согласно настоящему изобретению являются млекопитающие, такие как человек, комнатные животные, домашние животные и животные для соревнований. Предпочтительным субъектом является человек.

Получение антигенов и антител и фармацевтических композиций, относящихся к настоящему изобретению, описано ниже.

Получение антигенов для получения антител

Белки или их фрагменты, используемые в качестве сенсibiliзирующих антигенов для получения анти-CAPRIN-1-антител, применяемых в настоящем изобретении, могут быть получены из любого вида животного без особого ограничения, такого как человек, собаки, крупный рогатый скот, лошади, мыши, крысы и куры. Однако белки или их фрагменты предпочтительно выбраны с учетом совместимости с исходными клетками, используемыми для слияния клеток. В общем, предпочтительными являются полученные от млекопитающих белки и, в частности, предпочтительным является белок, полученный из организма человека. Например, когда CAPRIN-1 является CAPRIN-1 человека, можно использовать белок CAPRIN-1 человека, его неполный пептид или клетки, экспрессирующие CAPRIN-1 человека.

Нуклеотидные последовательности и аминокислотные последовательности CAPRIN-1 человека и его гомологов можно получить, осуществляя доступ в GenBank (NCBI, U.S.A.) и используя такие алгоритмы, как BLAST или FASTA (Karlin and Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90: 5873-5877, 1993; Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402, 1997).

В настоящем изобретении на основе нуклеотидной последовательности (SEQ ID NO: 1 или 3) или аминокислотной последовательности (SEQ ID NO: 2 или 4) CAPRIN-1 человека определили, что нуклеиновая кислота-мишень или белок-мишень содержит последовательность, имеющую 70-100%, предпочтительно 80-100%, более предпочтительно 90-100%, еще более предпочтительно 95-100% (например, 97-100%, 98-100%, 99-100% или 99,5-100%) идентичность последовательности с нуклеотидной последовательностью или аминокислотной последовательностью ORF или зрелой части CAPRIN-1 человека. В используемом в настоящем описании смысле термин «идентичность последовательности в %» относится к процентному содержанию (%) идентичных аминокислот (или нуклеотидов) относительно общего количества аминокислот (или нуклеотидов) при выравнивании двух последовательностей для достижения наибольшего сходства с введением или без введения пробелов.

Длина фрагмента белка CAPRIN-1 варьирует от длины аминокислот эпитопа (антигенной детерминанты), который является минимальной единицей, узнаваемой антителом, до длины, составляющей менее полной длины белка. Термин «эпитоп» относится к полипептидному фрагменту, обладающему антигенностью или иммуногенностью у млекопитающих, предпочтительно у человека, и минимальная единица эпитопа состоит примерно из 7-12 аминокислот, например, 8-11 аминокислот. Таким образом, антитело согласно настоящему изобретению характеризуется узнаванием фрагмента, содержащего, по меньшей мере, эпитоп, состоящий примерно из 7-12 непрерывно следующих друг за другом аминокислот (например, 8-11 непрерывно следующих друг за другом аминокислот) в аминокислотной последовательности, представленной в виде SEQ ID NO: 37, или в аминокислотной последовательности, имеющей 80% или более высокую, предпочтительно 85% или более высокую, более предпочтительно 90% или более высокую, еще более предпочтительно 95% или более высокую идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 37. Как таковое антитело характеризуется связыванием (предпочтительно, специфичным связыванием) с такой неполной последовательностью (фрагментом).

Полипептиды, содержащие указанный выше белок CAPRIN-1 человека или неполные пептиды белка, могут быть синтезированы способом химического синтеза, таким как Fmoc-способ (способ с использованием флуоренилметилоксикарбонила) или tBoc-способ

(способ с использованием трет-бутилоксикарбонила) (под редакцией Japanese Biochemical Society, Seikagaku Jikken Koza (Biochemical Experimental Lecture Series) 1, Protein Chemistry IV, Chemical Modification and Peptide Synthesis, TOKYO KAGAKU DOZIN (Japan), 1981).

Альтернативно указанные выше полипептиды также могут быть синтезированы
 5 обычными способами с использованием различных коммерчески доступных
 синтезаторов пептидов. Кроме того, с применением известных способов генетической
 инженерии (например, Sambrook et al., Molecular Cloning, 2nd Edition, Current Protocols in
 Molecular Biology (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ausubel et al., Short Protocols
 10 in Molecular Biology, 3rd Edition, A compendium of Methods from Current Protocols in Molecular
 Biology (1995), John Wiley & Sons) получают полинуклеотид, кодирующий указанный
 выше полипептид, и затем включают в экспрессирующий вектор, который затем вводят
 в клетку-хозяина, чтобы получить представляющий интерес полипептид в клетке-
 хозяине, и затем извлекают его.

Полинуклеотиды, кодирующие указанные выше полипептиды, можно легко получить
 15 известными способами генетической инженерии или обычными способами с
 использованием коммерчески доступного синтезатора нуклеиновых кислот. Например,
 ДНК, содержащая нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 1, может быть
 получена в ПЦР с использованием библиотеки хромосомной ДНК человека или кДНК
 в качестве матрицы и пары праймеров, сконструированных так, чтобы можно было
 20 амплифицировать нуклеотидную последовательность, представленную в SEQ ID NO:
 1. Условия ПЦР могут быть соответствующим образом определены. Например, условия
 ПЦР включают в себя проведение 30 следующих циклов реакции: денатурация при 94°C
 в течение 30 секунд; отжиг при 55°C в течение периода времени от 30 секунд до 1 минуты;
 и элонгация при 72°C в течение 2 минут, с использованием термостабильной ДНК-
 25 полимеразы (например, Taq-полимеразы или Pfu-полимеразы) и буфера для ПЦР,
 содержащего Mg^{2+} , с последующим проведением реакции при 72°C в течение 7 минут.
 Однако условия ПЦР не ограничены приведенным выше примером. Способы ПЦР,
 условия и тому подобное описаны в публикации Ausubel с соавторами (Short Protocols
 30 in Molecular Biology, 3rd Edition, A compendium of Methods from Current Protocols in Molecular
 Biology (1995), John Wiley and Sons (в частности в главе 15)).

Также на основе информации о нуклеотидной последовательности и аминокислотной
 последовательности, представленной в виде последовательностей SEQ ID NO: 1-30 в
 списке последовательностей, приведенном в настоящем описании, получают
 35 соответствующие зонды или праймеры и затем, используя их, проводят скрининг
 библиотеки кДНК человека или тому подобной, с тем, так что можно выделить
 требуемую ДНК. Библиотеку кДНК предпочтительно конструируют из клеток, органов
 или тканей, которые экспрессируют белки, имеющие последовательности SEQ ID NO:
 2-30, пронумерованные четными числами. Примеры таких клеток или тканей включают
 40 клетки или ткани, полученные из семенников, раковые заболевания или опухоли, такие
 как лейкоз, рак молочной железы, лимфома, опухоль головного мозга, рак легкого,
 рак прямой и ободочной кишки и тому подобные. Способы, такие как получение зондов
 или праймеров, конструирование библиотеки кДНК, скрининг библиотеки кДНК и
 клонирование генов-мишеней, известны специалисту в данной области и могут быть
 45 осуществлены способами, описанными Sambrook с соавторами (Molecular Cloning, 2nd
 Edition, Current Protocols in Molecular Biology (1989)), Ausubel с соавторами (выше), и тому
 подобными. Из полученной таким образом ДНК может быть получена ДНК,
 кодирующая белок CAPRIN-1 человека или его неполный пептид.

Клетками-хозяевами могут быть любые клетки, при условии, что они могут экспрессировать указанный выше полипептид. Примерами прокариотических клеток являются без ограничения клетки *Escherichia coli* и тому подобные. Примерами эукариотических клеток являются без ограничения клетки млекопитающих, такие как

5 клетки почки обезьяны (COS1) и клетки яичника китайского хомячка (CHO), линия клеток почки плода человека (HEK293), линии клеток кожи плода мыши (NIH3T3), дрожжевые клетки, такие как почкующиеся дрожжи и делящиеся дрожжи, клетки шелкопряда и ооциты *Xenopus*.

В случае использования прокариотических клеток в качестве клеток-хозяев

10 экспрессирующий вектор, используемый в настоящем изобретении, содержит начало, реплицируемое в прокариотических клетках, промотор, сайт связывания рибосомы, сайт множественного клонирования, терминатор, ген лекарственной резистентности, ген, комплементирующий ауксотрофность, и тому подобное. Примеры экспрессирующего вектора для *Escherichia coli* включают вектор на основе pUC,

15 pBluescript II, систему экспрессии pET и систему экспрессии pGEX. ДНК, кодирующую указанный выше полипептид, включают в такой экспрессирующий вектор, прокариотические клетки-хозяева трансформируют вектором, полученные таким образом трансформированные клетки культивируют и, таким образом, полипептид, кодируемый ДНК, может быть экспрессирован в прокариотических клетках-хозяевах.

20 В то же время полипептид также может быть экспрессирован в виде белка, слитого с другим белком.

При использовании в качестве клеток-хозяев эукариотических клеток экспрессирующий вектор, используемый в настоящем изобретении, представляет собой экспрессирующий вектор для эукариотических клеток, который содержит промотор,

25 область сплайсинга, сайт добавления поли(А) и тому подобное. Примеры такого экспрессирующего вектора включают pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, вектор EBV, pRS, pcDNA3 и pYES2. Подобно упоминаемому выше случаю ДНК, кодирующую указанный выше полипептид, включают в такой экспрессирующий вектор, эукариотические клетки-хозяева трансформируют вектором, полученные таким

30 образом трансформированные клетки культивируют и таким образом, полипептид, кодируемый ДНК, может быть экспрессирован в эукариотических клетках-хозяевах. Когда используют векторы pIND/V5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N1, pEGFP-C1 или тому подобные в качестве экспрессирующего вектора, указанный выше полипептид может быть экспрессирован в виде слитого белка, к которому может быть добавлена метка

35 из числа различных меток, таких как His-метка (например, (His)₆-(His)₁₀), FLAG-метка, тус-метка, HA-метка и GFP.

Для введения экспрессирующего вектора в клетки-хозяева можно применять известный способ, такой как электропорация, способ с использованием фосфата кальция, способ на основе липосом, способ с использованием DEAE-декстрана, микроинъекция,

40 вирусная инфекция, липофекция и связывание с проникающим через клеточную мембрану пептидом.

Представляющий интерес полипептид может быть выделен и очищен из клеток-хозяев с использованием сочетания известных способов разделения. Примеры таких способов включают без ограничения обработку денатурирующим агентом, таким как

45 мочеви́на или поверхностно-активное вещество, обработку ультразвуком, ферментативное расщепление, высаливание или фракционирование в растворителях и преципитация, диализ, центрифугирование, ультрафильтрация, гель-фильтрация, SDS-ПААГ, изоэлектрическое фокусирование ионообменная хроматография, гидрофобная

хроматография, аффинная хроматография и обращено-фазовая хроматография.

Структура антитела

Антитело является гетеромультимерным гликопротеидом, который, в общем, содержит, по меньшей мере, две тяжелых цепи и две легких цепи. Антитела, отличные от IgM, представляют собой гетеротетрамерный гликопротеид с молекулярной массой примерно 150 кД, состоящий из двух идентичных легких (L) цепей и двух идентичных тяжелых (H) цепей. Обычно каждая легкая цепь связана с тяжелой цепью одной дисульфидной ковалентной связью, однако количество дисульфидных связей между тяжелыми цепями различных изотипов иммуноглобулинов варьируют. Каждая тяжелая цепь или каждая легкая цепь также имеет внутрицепочечную дисульфидную связь. Каждая тяжелая цепь имеет переменный домен (VH-область) на одном конце, за которой следует несколько константных областей. Каждая легкая цепь имеет переменный домен (VL-область) и имеет одну константную область на конце, противоположном другому концу. Константная область легкой цепи совмещена с первой константной областью тяжелой цепи, а переменный домен легкой цепи совмещен с переменным доменом тяжелой цепи. Специфичная область переменного домена антитела имеет специфичную переменность, и такую область называют определяющей комплементарность областью (CDR), в силу того, что она придает антителу специфичность связывания. Часть переменной области, которая является относительно консервативной, называют каркасной областью (FR). Полные переменные домены тяжелой цепи и легкой цепи по отдельности содержат четыре FR, соединенные тремя CDR. Три CDR в тяжелой цепи называют CDRH1, CDRH2 и CDRH3 в порядке, начиная с N-конца. Подобным образом в случае легкой цепи CDRL называют CDRL1, CDRL2 и CDRL3. CDRH3 наиболее важна для специфичности связывания антитела с антигеном. Также CDR каждой цепи удерживаются вместе в состоянии близкого соседства друг с другом благодаря FR-областям, внося вклад в образование антигенсвязывающего участка антитела вместе с CDR из другой цепи. Константная область непосредственно не вносит вклад в связывание антитела с антигеном, но проявляет различные эффекторные функции, такие как участие в зависимой от антител опосредованной клетками цитотоксичности (ADCC), фагоцитоз посредством связывания с рецептором Fcγ, определение показателя времени полужизни/клиренса посредством неонатального Fc-рецептора (FcRn) и зависимая от комплемента цитотоксичность (CDC) посредством компонента C1q каскада комплемента.

Получение антитела

Термин «анти-CAPRIN-1-антитело» в используемом в настоящем описании смысле относится к антителу, обладающему иммунологической реактивностью по отношению к полноразмерному белку CAPRIN-1 белок или его фрагменту.

В используемом в настоящем описании смысле термин «иммунологическая реактивность» относится к свойству антитела связываться *in vivo* с антигеном CAPRIN-1. Посредством такого связывания *in vivo* осуществляется функция повреждения опухоли (например, гибель, супрессия или деградация). В частности, антитело, используемое в настоящем изобретении, может представлять собой антитело любого типа, при условии, что оно связывается с белком CAPRIN-1, таким образом, становясь способным повреждать опухоль, такую как лейкоз, лимфома, рак молочной железы, опухоль головного мозга, рак легкого, рак пищевода, рак желудка, рак почек, рак прямой и ободочной кишки, рак яичника, рак простаты или фибросаркома.

Примеры антитела включают моноклональное антитело, поликлональное антитело, синтетическое антитело, полиспецифичное антитело, человеческое антитело,

гуманизированное антитело, химерное антитело, одноцепочечное антитело и фрагмент антитела (например, Fab и F(ab')₂). Также антитело может представлять собой молекулу иммуноглобулина любого класса, такого как IgG, IgE, IgM, IgA, IgD или IgY, или любого подкласса, такого как IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 или IgA2.

Антитело может быть дополнительно модифицировано в дополнение к гликозилированию, ацетилированию, формилированию, амидированию, фосфорилированию, пегилированию (ПЭГ) или тому подобному.

Различные примеры получения антител описаны ниже.

Когда антитело является моноклональным антителом, мыши вводят, например, линию раковых клеток молочной железы SK-BR-3, экспрессирующую CAPRIN-1, для иммунизации, из организма мыши извлекают селезенку, отделяют клетки и затем такие клетки и клетки миеломы мышей сливают. Из полученных таким образом слитых клеток (гибридом) отбирают клон, продуцирующий антитело, обладающее эффектом подавления пролиферации раковых клеток. Гибридому, продуцирующую моноклональное антитело, которое оказывает действие, подавляющее пролиферацию раковых клеток, выделяют, гибридому культивируют и затем очищают антитело из надосадка культуры общим способом аффинной очистки, таким образом может быть получено антитело.

Гибридому, продуцирующую моноклональное антитело, также можно получить, например, как описано ниже. Сначала животное иммунизируют сенсibilизирующим антигеном согласно известному способу. Обычно способ осуществляют путем инъекции сенсibilизирующего антигена млекопитающему внутрибрюшинно или подкожно. В частности, сенсibilизирующий антиген разбавляют в PBS (фосфатно-солевом буфере), физиологическом растворе или тому подобном до соответствующего количества, затем суспендируют. Полученную суспензию при необходимости затем смешивают с подходящим количеством обычного адъюванта, такого как полный адъювант Фрейнда. После эмульгирования раствор вводят млекопитающему несколько раз каждый 4-21 день. Кроме того, при иммунизации сенсibilизирующим антигеном также можно использовать подходящий носитель.

Млекопитающего иммунизируют, как описано выше. После подтверждения появления требуемого уровня антител в сыворотке иммунизированные клетки собирают из организма млекопитающего и затем подвергают клеточному слиянию. Особенно предпочтительными иммунизированными клетками являются спленоциты.

Клетки миеломы млекопитающих используют в качестве других клеток-партнеров, сливаемых с иммунизированными клетками. В качестве клеток миеломы предпочтительно используют различные известные линии клеток, такие как P3U1 (P3-X63Ag8U1), P3 (P3x63Ag8. 653) (J. Immunol. (1979) 123, 1548-1550), P3x63Ag8U.1 (Current Topics in Microbiology and Immunology (1978) 81, 1-7), NS-1 (Kohler, G. and Milstein, C. Eur. J. Immunol. (1976) 6, 511-519), MPC-11 (Margulies, D. H. et al., Cell (1976) 8, 405-415), SP2/0 (Shulman, M. et al., Nature (1978) 276, 269-270), FO (deSt. Groth, S. F. et al., J. Immunol. Methods (1980) 35, 1-21), S194 (Trowbridge, I. S. J. Exp. Med. (1978) 148, 313-323) и R210 (Galfre, G. et al., Nature (1979) 277, 131-133).

Слияние иммунизированной клетки и клетки миеломы можно осуществить, в основном, согласно известному способу, такому как, например, способ, описанный Kohler и Milstein (Kohler, G. and Milstein, C. Methods Enzymol. (1981) 73, 3-46).

Более конкретно, описанное выше слияние клеток осуществляют, например, в присутствии ускорителя клеточного слияния в обычной питательной культуральной среде. В качестве такого ускорителя слияния используют полиэтиленгликоль (ПЭГ),

вирус Сендай (HVJ), или тому подобные. При необходимости может быть добавлено вспомогательное средство, такое как диметилсульфоксид, и использовано, чтобы усилить эффективность слияния.

Отношение иммунизированных клеток к клеткам миеломы, используемое в настоящем изобретении, может быть установлено произвольно. Например, количество иммунизированных клеток, которое предпочтительно используется, составляет один к десяти к количеству клеток миеломы. В качестве культуральной среды, используемой для указанного выше слияния клеток, можно использовать культуральную среду RPMI1640, подходящую для пролиферации указанной выше линии клеток миеломы, культуральную среду MEM и другие культуральные среды, обычно используемые для культивирования такого вида клеток. Кроме того, вместе со средами можно использовать жидкость, дополняющую сыворотку, такую как фетальная сыворотка теленка (FCS).

Слияние клеток можно осуществлять, тщательно смешивая предварительно определяемые количества указанных выше иммунизированных клеток и клеток миеломы в указанной выше культуральной среде и добавляя раствор ПЭГ (например, имеющего среднюю молекулярную массу в диапазоне примерно от 1000 до 6000), предварительно нагретый примерно до 37°C, обычно в концентрации 30-60% (масс./об.) и смешивая с получением при этом культуры, содержащей представляющие интерес гибридомы. Затем подходящую культуральную среду последовательно добавляют к полученной таким образом культуре, которую затем центрифугируют, чтобы удалить надосады, и такую процедуру повторяют, чтобы удалить агент для слияния клеток или тому подобное, что не желательно для роста гибридом.

Полученные таким образом гибридомы культивируют для селекции в обычной культуральной селекционной среде (например, культуральной среде НАТ, содержащей гипоксантин, аминоптерин и тимидин). Культивирование в такой культуральной среде НАТ продолжают в течение периода времени (обычно от нескольких суток до нескольких недель), достаточного для того, чтобы другие клетки (неслитые клетки), отличные от целевых гибридом, погибли. Затем осуществляют скрининг и разовое клонирование гибридомы, которая продуцирует представляющее интерес антитело, используя общий способ лимитирующего разведения.

Указанные выше гибридомы получают иммунизацией животного, отличного от человека, антигеном. Кроме указанного способа гибридомы, которые продуцируют антитело человека, обладающее требуемой активностью (например, активностью в подавлении пролиферации клеток), также может быть получено сенсibilизацией лимфоцитов человека *in vitro*, таких как лимфоциты человека, которые были инфицированы вирусом EB, белком, экспрессирующей белок клеткой или ее лизатом, с последующим слиянием сенсibilизированных таким образом лимфоцитов с клетками миеломы, полученными от человека, обладающими способностью непрерывно делиться, такими как U266 (№ регистрации TIB196).

Полученную таким образом гибридому, которая продуцирует представляющее интерес моноклональное антитело, можно пересевать в обычной культуральной среде и можно хранить в жидком азоте в течение длительного периода времени.

В частности, гибридома может быть получена иммунизацией обычным способом иммунизации с использованием в качестве сенсibilизирующего антигена требуемого антигена или клетки, которая экспрессирует требуемый антиген, слиянием полученной таким образом иммунизированной клетки с известной родительской клеткой обычным способом слияния клеток, и затем скринингом в отношении продуцирующей

моноклональное антитело клетки (т.е., гибридомы) обычным способом скрининга.

Другим примером антитела, которое можно использовать в настоящем изобретении, является поликлональное антитело. Поликлональное антитело может быть получено, например, как описано ниже.

5 Небольшое животное, такое как мышь, продуцирующая антитело человека мышь или кролик, иммунизируют природным белком CAPRIN-1, рекомбинантным белком CAPRIN-1, экспрессируемым в таком микроорганизме, как *Escherichia coli*, в форме слитого с GST белка или тому подобным белком или его неполным пептидом и затем получают сыворотку. Сыворотку очищают преципитацией сульфатом аммония, хроматографией на колонке с белком А, на колонке с белком G, ионообменной хроматографией на DEAE, на аффинной колонке, с которой был связан белок CAPRIN-1 или синтетический пептид, или тому подобным способом, при этом может быть получено поликлональное антитело.

В качестве мыши, продуцирующей антитело человека, известны, например, мышь 15 KM mouse (Kirin Pharma/Medarex) и ксеномышь (Amgen) (например, международные патентные публикации WO 02/43478 и WO 02/092812). Когда такую мышь иммунизируют белком CAPRIN-1 или его фрагментом, полностью человеческие поликлональные антитела могут быть получены из крови. Также собирают спленоциты иммунизированной мыши, и затем моноклональное антитело человеческого типа может 20 быть получено способом слияния с клетками миеломы.

Антиген может быть получен способом с использованием, например, животных клеток (публикация патента Японии (Kohyo) No. 2007-530068) или бакуловируса (например, международная патентная публикация WO 98/46777), например. Когда антиген имеет низкую иммуногенность, антиген может быть связан с макромолекулой, 25 обладающей иммуногенностью, такой как альбумин, и затем может быть осуществлена иммунизация.

Кроме того, ген антитела клонируют из указанной гибридомы и затем включают в подходящий вектор. Затем вектор вводят в хозяина и затем можно применять генетически рекомбинантное антитело, полученное с использованием методики 30 рекомбинации генов (например, см. публикацию Carl, A. K. Borrebaeck, James, W. Larrick, Therapeutic Monoclonal Antibodies, опубликованную в Великобритании MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990). В частности, кДНК варибельной области (V-области) антитела синтезируют из мРНК гибридомы, используя обратную транскриптазу. Когда может быть получена ДНК, кодирующая V-область представляющего интерес антитела, такую ДНК лигируют с ДНК, кодирующей константную область (С-область) требуемого антитела и затем полученный слитый продукт включают в экспрессирующий вектор. Альтернативно ДНК, кодирующая V-область антитела, может быть включена в экспрессирующий вектор, содержащий ДНК для С-области антитела. В тоже время ДНК может быть включена в экспрессирующий вектор так, чтобы она 40 экспрессировалась под контролем областей регуляции экспрессии, таких как энхансер и промотор. Затем клетки-хозяева трансформируют экспрессирующим вектором так, чтобы могло экспрессироваться антитело.

Анти-CAPRIN-1-антитело согласно настоящему изобретению предпочтительно является моноклональным антителом. Однако анти-CAPRIN-1-антитело также может 45 быть, например, поликлональным антителом или генетически модифицированным антителом (например, химерным антителом или гуманизированным антителом).

Примеры моноклонального антитела включают человеческие моноклональные антитела, моноклональные антитела животных, отличных от человека (например,

мышинное моноклональное антитело, моноклональное антитело крысы, моноклональное антитело кролика и моноклональное антитело кур), и химерные моноклональные антитела. Моноклональное антитело может быть получено в результате культивирования гибридомы, полученной слиянием спленоцита млекопитающего, отличного от человека (например, мыши, продуцирующей человеческие антитела мыши, курицы или кролика), иммунизированного белком CAPRIN-1, с клеткой миеломы. Химерное антитело получают, комбинируя последовательности от разных животных, такое как антитело, содержащее переменные области тяжелой цепи и легкой цепи мышинного антитела и константные области тяжелой цепи и легкой цепи антитела человека. Химерное антитело может быть получено с использованием известного способа. Например, химерное антитело может быть получено лигированием ДНК, кодирующей V-область антитела, с ДНК, кодирующей C-область антитела человека, включением полученного в результате слитого продукта в экспрессирующий вектор и затем введением вектора в хозяина для получения химерного антитела.

В примерах, описанных далее получают моноклональные антитела, обладающие иммунологической реактивностью по отношению к неполному полипептиду CAPRIN-1, при этом CAPRIN-1 представлен любой из пронумерованных четными числами последовательностей SEQ ID NO: 2-30, и при этом неполный полипептид содержит аминокислотную последовательность, представленную в виде SEQ ID NO: 37, или аминокислотную последовательность, имеющую 80% или более высокую идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 37. Было подтверждено противоопухолевое действие моноклональных антител. Такие моноклональные антитела содержат переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, 47 или 63, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51 или 67, при этом: VH-область содержит CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 40, 44 или 60, CDR2, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 41, 45 или 61, и CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 42, 46 или 62, и VL-область содержит CDR1, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 48 или 64, CDR2, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 49 или 65, и CDR3, представленную аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 50 или 66.

Примеры поликлонального антитела включают антитело, полученное иммунизацией животного, продуцирующего антитела человека (например, мыши), белком CAPRIN-1.

Гуманизированное антитело представляет собой модифицированное антитело, которое также называют реконструированным антителом человека. Гуманизированное антитело может быть сконструировано пересадкой CDR антитела от иммунизированного животного в определяющие комплементарность области антитела человека. Общие методики рекомбинации генов для этого также известны.

В частности, последовательности ДНК, сконструированные так, чтобы они имели каждую из CDR антитела мыши или цыпленка, лигированную с каждой из каркасных областей (FR) антитела человека, синтезируют ПЦР-способом из нескольких олигонуклеотидов, которые получают таким образом, чтобы они, например, имели перекрывающиеся части в своих концевых частях. Гуманизированное антитело может быть получено лигированием полученной таким образом ДНК с ДНК, кодирующей константную область антитела человека, включением полученного в результате слитого

продукта в экспрессирующий вектор, введением вектора в хозяина, что таким образом вызывает у хозяина продукцию генного продукта (см. публикацию европейского патента № 239400 и международную патентную публикацию WO 96/02576). В качестве FR антитела человека, которые лигируют посредством CDR, выбирают FR, которые обеспечивают возможность образования антигенсвязывающего участка с хорошими областями, определяющими комплементарность. При необходимости для образования антигенсвязывающего участка, имеющего соответствующие определяющие комплементарность области реконструированного антитела человека, аминокислоты каркасных областей вариабельной области антитела могут быть заменены (Sato, K. et al., Cancer Research, 1993, 53: 851-856). Также аминокислоты FR могут быть заменены аминокислотами каркасных областей их разных антител человека (см. международную патентную публикацию WO 99/51743).

В качестве каркасных областей (FR) антитела человека, которые лигируют посредством CDR, выбирают FR, которые обеспечивают возможность образования антигенсвязывающего участка с хорошими областями, определяющими комплементарность. При необходимости для образования антигенсвязывающего участка, имеющего соответствующие определяющие комплементарность области реконструированного антитела человека, аминокислоты каркасных областей вариабельной области антитела могут быть заменены (Sato, K. et al., Cancer Research, 1993, 53: 851-856).

После получения химерного антитела или гуманизированного антитела аминокислоты в вариабельной области (например, FR) или константной области могут быть заменены другими аминокислотами.

Аминокислотная замена представляет собой замену, например, менее чем 15, менее чем 10, 8 или менее, 7 или менее, 6 или менее, 5 или менее, 4 или менее, 3 или менее или 2 или менее аминокислот и предпочтительно замену 1-5 аминокислот и более предпочтительно 1 или 2 аминокислот. Антитело с заменами должно быть функционально эквивалентным антителу без замен. Замена желательно представляет собой замену консервативной аминокислоты (аминокислот) из аминокислот, обладающих аналогичными свойствами, такими как электрический заряд, боковая цепь, полярность и ароматичность. Аминокислоты, обладающие аналогичными свойствами, могут быть классифицированы, например, как основные аминокислоты (аргинин, лизин и гистидин), кислые аминокислоты (аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота), незаряженные полярные аминокислоты (глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, цистеин и тирозин), неполярные аминокислоты (лейцин, изолейцин, аланин, валин, пролин, фенилаланин, триптофан и метионин), аминокислоты с разветвленной цепью (треонин, валин и изолейцин) и ароматические аминокислоты (фенилаланин, тирозин, триптофан и гистидин).

Примеры модифицированного продукта антитела включают антитела, связанные с различными молекулами, такими как полиэтиленгликоль (ПЭГ). Вещества, связываемые в модифицированном продукте антитела согласно настоящему изобретению, не ограничены. Такой модифицированный продукт антитела может быть получен, когда полученное таким образом антитело подвергают химической модификации. Способы такой модификации уже разработаны в данной области.

В используемом в настоящем описании смысле термин «функциональный эквивалент» относится к случаю, когда данное антитело обладает биологической или биохимической активностью, сходной с активностью антитела согласно настоящему изобретению и, в частности, относится к случаю, когда, например, данное антитело обладает функцией

повреждения опухоли, по существу не вызывая отторжения при его применении на человеке. Примером такой активности является активность в подавлении клеточной пролиферации или активность связывания.

В качестве способа, хорошо известного специалистам в данной области для получения полипептида, функционально эквивалентного определенному полипептиду, известен способ введения мутации в полипептид. Например, специалисты в данной области могут получить антитело, функционально эквивалентное антителу согласно настоящему изобретению, посредством введения соответствующим образом мутации в антитело с использованием, например, сайт-специфичного мутагенеза (Hashimoto-Gotoh, T. et al., (1995) *Gene* 152, 271-275; Zoller, MJ., and Smith, M. (1983) *Methods Enzymol.* 100, 468-500; Kramer, W. et al., (1984) *Nucleic Acids Res.* 12, 9441-9456; Kramer, W. and Fritz, HJ., (1987) *Methods Enzymol.* 154, 350-367; Kunkel, TA., (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82, 488-492; Kunkel (1988) *Methods Enzymol.* 85, 2763-2766), для примера.

Антитело, которое узнает эпитоп белка CAPRIN-1, узнаваемый описанным выше анти-CAPRIN-1-антителом, может быть получено способом, известным специалистам в данной области. Например, такое антитело может быть получено способом, который включает в себя определение эпитопа белка CAPRIN-1, узнаваемого анти-CAPRIN-1-антителом, обычным способом (например, картированием эпитопов) и затем получение антитела с использованием полипептида, имеющего аминокислотную

последовательность, входящую в эпитоп, в качестве иммуногена, или способом, который заключается в определении эпитопа такого антитела, получаемого обычным способом, и затем отборе антитела, имеющего эпитоп, идентичный эпитопу анти-CAPRIN-1-антитела. В используемом в настоящем описании смысле термин «эпитоп» относится к полипептидному фрагменту млекопитающего и предпочтительно человека,

обладающему антигенностью или иммуногенностью. Единица минимального размера эпитопа состоит примерно из 7-12 аминокислот и предпочтительно из 8-11 аминокислот.

Константа аффинности K_a (k_{on}/k_{off}) антитела согласно настоящему изобретению предпочтительно составляет, по меньшей мере, 10^7 M^{-1} , по меньшей мере 10^8 M^{-1} , по меньшей мере $5 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$, по меньшей мере 10^9 M^{-1} , по меньшей мере $5 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$, по меньшей мере 10^{10} M^{-1} , по меньшей мере $5 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, по меньшей мере 10^{11} M^{-1} , по меньшей мере $5 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$, по меньшей мере, 10^{12} M^{-1} или по меньшей мере 10^{13} M^{-1} .

Антитело согласно настоящему изобретению может быть конъюгировано с противоопухолевым средством. Конъюгирование антитела с противоопухолевым средством можно осуществить через спейсер, имеющий группу, взаимодействующую с аминогруппой, карбоксильной группой, гидроксигруппой, тиольной группой или тому подобной (например, сукцинимидилсукцинатную группу, формильную группу, 2-пиридилдитиогруппу, группу малеимида, алкоксикарбонильную группу и гидроксигруппу).

Примеры противоопухолевого средства включают следующие известные противоопухолевые средства, описанные в литературе известного уровня техники и тому подобные, такие как паклитаксел, доксорубин, даунорубин, циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил, тиотеп, бусульфид, импротосульфид, пипосульфид, бензодоп, карбоквин, метуредоп, уредоп, алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендиофосфорамид, триметилломеламин, буллатин, буллатинон, камптотексин, бриостатин, каллистатин, криптофицин 1, криптофицин 8, доластатин, дуокармицин, элеутеробин, панкратастатин, саркодиктин, спонгистатин, хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидроклорид

оксида мехлорэтамина, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин, кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин, калихеамицин, динемистин, клодронат, эсперамицин, аклациномицин, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицин, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицин, дактиномицин, деторбицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, адриамицин, эпирубицин, эзорибицин, идарибицин, марцелломицин, митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорибицин, стрептоницин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностаин, зорибицин, деноптерин, птероптерин, триметрексам, флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин, анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин, андрогены (например, калустерон, пропионат дромостанолон, эпителиостанол, мепителиостан и тестостерон), аминоксантидин, митотан, трилостан, фолиновая кислота, ацеглатон, гликозид альдофосфамида, аминоксантидиновая кислота, энилурацил, амсакрин, бестрабуцил, бисантрин, эдотрексам, дефосфамин, демексолон, диазихон, элфорнитин, ацетат эллитиния, эпотилон, этоглуцид, лентинан, лонидамин, мейтанзин, ансамитостин, митогуазон, митоксантрон, мопиданмол, нитразин, пентостатин, фенамет, пирарибицин, лозоксантрон, подофиллиновая кислота, 2-этилгидразид, прокарбазин, разоксан, ризоксин, шизофиллан, спирогерманий, теназоновая кислота, триазиквон, роридин А, ангиудин, уретан, виндизин, дакарбазин, манномустин, митобронитол, митолактол, пипоброман, гацитозин, доцетаксел, хлорамбуцил, гемцитабин, 6-тиогуанин, меркаптопурин, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, винбластин, этопозид, ифосфамид, митоксантрон, винкристин, винорелбин, новантрон, тенипозид, эдотрексам, дауномицин, аминоксантидин, кселола, ибандронат, иринотекан, ингибитор топоизомеразы, дифторметилорнитин (DMFO), ретиноевая кислота, капецитабин и их фармацевтически приемлемые соли или производные.

Посредством введения антитела согласно настоящему изобретению в сочетании с противоопухолевым средством можно получить еще более высокие терапевтические эффекты. Такая методика применима как до, так и после операции у пациента с раковым заболеванием в случае экспрессии CAPRIN-1. В частности, после хирургической операции можно достичь более эффективной профилактики рецидивов раковых заболеваний или более длительного периода выживания в случае рака с экспрессией CAPRIN-1, которую обычно лечили только противоопухолевым средством отдельно.

Примеры противоопухолевого средства, вводимого в сочетании с антителом согласно настоящему изобретению, включают следующие известные противоопухолевые средства, которые описаны в литературе известного уровня техники или тому подобные, такие как паклитаксел, доксорубин, даунорубин, циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил, тиотеп, бусульфид, импротульфид, пипосульфид, бензодоп, карбоксон, метуредоп, уредоп, алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендифосфорамид, триметилломеламин, буллатин, буллатинон, камптотексин, бриостатин, каллистатин, криптофидин 1, криптофидин 8, доластатин, дуокармин, элеутеробин, панкратастатин, саркодиктин, спонгистатин, хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидроксид оксида мехлорэтамина, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин, кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин, калихеамицин, динемистин, клодронат, эсперамицин, аклациномицин, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицин, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицин, дактиномицин, деторбицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин,

адриамицин, эпирубицин, эзорибицин, идарубицин, марцелломицин, митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиروмицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин, деноптерин, птероптерин, триметрексат, флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин, анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин, калустерон, пропионат дромостанолон, эпителиостанол, мепителиостан, тестолактон, аминоглютетимид, митотан, трилостан, фолиновая кислота, ацеглатон, гликозид альдофосфамида, аминолевулиновая кислота, энилурацил, амсакрин, бестрабуцил, бисантрен, эдатраксат, дефофамин, демеколцин, диазихон, элфорнитин, ацетат эллиптиния, эпотилон, этоглуцид, лентинан, лонидамин, мейтанзин, ансамитоцин, митогуазон, митоксантрон, мопиданмол, нитраэрин, пентостатин, фенамет, пирарубицин, лозоксантрон, подофиллиновая кислота, 2-этилгидразид, прокарбазин, разоксан, ризоксин, шизофиллан, спирогерманий, тенуазонозная кислота, триазиквон, роридин А, ангуидин, уретан, виндезин, дакарбазин, манномустин, митобронитол, митолактол, пипоброман, гацитозин, доцетаксел, хлорамбуцил, гемцитабин, 6-тиогуанин, меркаптопурин, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, винбластин, этопозид, ифосфамид, митоксантрон, винкристин, винорелбин, новантрон, тенипозид, эдатрексат, дауномицин, аминоптерин, кселода, ибандронат, иринотекан, ингибитор топоизомеразы, дифторметилорнитин (DMFO), ретиноевая кислота, капецитабин и их фармацевтически приемлемые (известные) соли или (известные) производные. Из приведенных выше примеров особенно предпочтительно используют циклофосфамид, паклитаксел, доцетаксел и винорелбин.

Альтернативно известный радиоактивный изотоп, который описан в литературе известного уровня техники или тому подобный, такой как ^{211}At , ^{131}I , ^{125}I , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{212}Bi , ^{32}P , ^{175}Lu или ^{176}Lu , может быть связан с антителом согласно настоящему изобретению. Требуемый радиоактивный изотоп является эффективным для лечения или диагностики опухоли.

Антитело согласно настоящему изобретению представляет собой антитело, обладающее иммунологической реактивностью по отношению к CAPRIN-1, антитело, специфично узнающее CAPRIN-1, или антитело, специфично связывающееся с CAPRIN-1, которое проявляет цитотоксическую активность против рака или оказывает подавляющее рост опухоли действие. Антитело должно иметь такую структуру, чтобы почти или полностью избежать отторжения у данного животного, которому вводят антитело. Примеры такого антитела в том случае, когда данным животным является человек, включают человеческое антитело, гуманизированное антитело, химерное антитело (например, химерное антитело человека-мыши), одноцепочечное антитело и биспецифичное антитело. Такими антителами являются: рекомбинантные антитела, имеющие переменные области тяжелой цепи и легкой цепи из антитела человека; рекомбинантные антитела, имеющие переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, состоящие из определяющих комплементарность областей (CDR) (CDR1, CDR2 и CDR3) из антитела животного, отличного от человека, и каркасные области из антитела человека; или рекомбинантные антитела, имеющие переменные области тяжелой и легкой цепи из антитела животного, отличного от человека; указанные рекомбинантные антитела также имеют константные области тяжелой цепи и легкой цепи из антитела человека. Предпочтительными антителами являются первые два антитела.

Такие рекомбинантные антитела могут быть получены, как указано далее, с использованием клонирования ДНК, кодирующей моноклональное антитело против

CAPRIN-1 человека (например, моноклональное антитело человека, моноклональное антитело мыши, моноклональное антитело крысы, моноклональное антитело кролика или моноклональное антитело цыпленка), из продуцирующей антитела клетки, такой как гибридома, получения ДНК, кодирующей вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи антитела способом на основе ОТ-ПЦР, использования ее в качестве матрицы и затем определения последовательности каждой вариабельной области легкой цепи и тяжелой цепи или каждой последовательности CDR1, CDR2 и CDR3 на основе системы нумерации EU по Кабату (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)).

Кроме того, ДНК, кодирующая каждую из таких переменных областей, или ДНК, кодирующую каждую CDR, получают, используя методику рекомбинации генов (Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)) или синтезатор ДНК. В данном случае указанная выше гибридома, продуцирующая моноклональное антитело человека может быть получена иммунизацией животного, продуцирующего антитело человека (например, мыши), CAPRIN-1 человека и затем слиянием спленоцитов, извлеченных из организма иммунизированного животного, с клетками миеломы. Альтернативно ДНК, кодирующую переменную область легкой цепи или тяжелой цепи, и константную область из антитела человека получают в случае необходимости с использованием методики рекомбинации генов или синтезатора ДНК.

В случае гуманизированного антитела ДНК получают заменой последовательности, кодирующей CDR, в ДНК, кодирующей переменную область легкой цепи или тяжелой цепи, полученную из антитела человека, соответствующей ей последовательностью, кодирующей CDR, из антитела, полученного от животного, отличного от человека (например, мыши, крысы или цыпленка), и затем лигированием полученной таким образом ДНК с ДНК, кодирующей константную область легкой цепи или тяжелой цепи, полученной из антитела человека. Таким образом может быть получена ДНК, кодирующая гуманизированное антитело.

В случае химерного антитела ДНК, кодирующая химерное антитело, может быть получена лигированием ДНК, кодирующей вариабельную область легкой цепи или тяжелой цепи антитела животного, отличного от человека (например, мыши, крысы и цыпленка), с ДНК, кодирующей константную область легкой цепи или тяжелой цепи из антитела человека.

В случае одноцепочечного антитела такое антитело представляет собой антитело, полученное линейным лигированием вариабельной области тяжелой цепи с вариабельной областью легкой цепи через линкер. Таким образом, ДНК кодирующая одноцепочечное антитело, может быть получена связыванием ДНК, кодирующей вариабельную область тяжелой цепи, ДНК, кодирующей линкер, и ДНК, кодирующей вариабельную область легкой цепи. В данном случае и вариабельная область тяжелой цепи, и вариабельная область легкой цепи являются областями из антитела человека, или только CDR заменяют CDR антитела животного, отличного от человека (например, мыши, крысы и цыпленка), хотя другие области являются областями из антитела человека. Также линкер содержит 12-19 аминокислот, например (G₄S)₃ из 15 аминокислот (G.-B. Kim et al., Protein Engineering Design and Selection 2007, 20 (9): 425-432).

В случае биспецифичного антитела (диантитела) такое антитело способно специфично связываться с двумя разными эпитопами. Например, ДНК, кодирующую биспецифичное антитело, можно получить связыванием ДНК, кодирующей переменную область

тяжелой цепи А, ДНК, кодирующей переменную область легкой цепи В, ДНК, кодирующую переменную область тяжелой цепи В, и ДНК, кодирующей переменную область легкой цепи А в указанном порядке (в данном случае ДНК, кодирующая переменную область легкой цепи В, связана с ДНК, кодирующей переменную область тяжелой цепи В, через ДНК, кодирующую указанный выше линкер). В данном случае переменная область тяжелой цепи и переменная область легкой цепи происходят из антитела человека, или антитело представляет собой антитело человека, в котором только CDR были заменены CDR антитела животного, отличного от человека (например, мыши, крысы или цыпленка).

Полученную как описано выше рекомбинантную ДНК включают в один или множество подходящих векторов, векторы вводят в клетки-хозяева (например, клетки млекопитающего, дрожжевые клетки или клетки насекомого) и затем вызывают (ко) экспрессию так, чтобы можно было получить рекомбинантное антитело (P. J. Delves, ANTIBODY PRODUCTION ESSENTIAL TECHNIQUES, 1997 WILEY, P. Shepherd and C. Dean, Monoclonal Antibodies, 2000 OXFORD UNIVERSITY PRESS; J. W. Goding, Monoclonal Antibodies: principles and practice, 1993 ACADEMIC PRESS).

Примеры антитела согласно настоящему изобретению, полученные указанным выше способом, включают следующие антитела (а), (b) или (с), полученные, как описано в примерах ниже:

(а) антитело (например, антитело, состоящее из переменной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 43 и переменной области легкой цепи SEQ ID NO: 51), содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности SEQ ID NO: 40, 41 и 42, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности SEQ ID NO: 48, 49 и 50; и

(b) антитело (например, антитело, состоящее из переменной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 47 и переменной области легкой цепи SEQ ID NO: 51), содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности SEQ ID NO: 44, 45 и 46, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности SEQ ID NO: 48, 49 и 50.

(с) антитело (например, антитело, состоящее из переменной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 63 и переменной области легкой цепи SEQ ID NO: 67), содержащее переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности SEQ ID NO: 60, 61 и 62, переменную область легкой цепи, содержащую последовательности SEQ ID NO: 64, 65 и 66.

Аминокислотные последовательности, представленные в виде SEQ ID NO: 40, 41 и 42, SEQ ID NO: 44, 45 и 46 и SEQ ID NO: 60, 61 и 62 представляют собой CDR1, CDR2, и CDR3, соответственно, переменных областей тяжелой цепи антитела мыши. Также аминокислотные последовательности, представленные в виде SEQ ID NO: 48, 49 и 50, и SEQ ID NO: 64, 65 и 66, представляют собой CDR1, CDR2 и CDR3, соответственно, переменных областей легкой цепи антитела мыши.

Также гуманизированное антитело, химерное антитело, одноцепочечное антитело или биспецифичное антитело согласно настоящему изобретению представляет собой следующее антитело (указанное в примере как «антитело (а)»), например:

(i) антитело, в котором переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 40, 41 и 42 и аминокислотные последовательности каркасных областей из антитела человека, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 48, 49 и 50 и аминокислотные последовательности каркасных областей из антитела человека (предпочтительно,

антитело, в котором переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43 и переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51); и

- (ii) антитело, в котором переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 40, 41 и 42 и аминокислотные последовательности каркасных областей из антитела человека, и константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность из антитела человека, и переменная область легкой цепи содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 48, 49 и 50 и аминокислотные последовательности каркасных областей из антитела человека, и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность из антитела человека (предпочтительно, антитело, в котором переменная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43 и константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность из антитела человека, а также переменная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51 и константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность из антитела человека).

Кроме того, последовательности константных областей и переменных областей тяжелой цепи и легкой цепи антитела человека могут быть получены, например, из NCBI (например, США: GenBank, UniGene). Например, последовательность с номером доступа J00228 может быть отнесена к константной области тяжелой цепи IgG1 человека, последовательность с номером доступа J00230 может быть отнесена к константной области тяжелой цепи IgG2 человека, последовательность с номером доступа X03604 может быть отнесена к константной области тяжелой цепи IgG3 человека, последовательность с номером доступа K01316 может быть отнесена к константной области тяжелой цепи IgG4 человека, последовательности с номерами доступа V00557, X64135, X64133 и тому подобные могут быть отнесены к константным областям легкой цепи к человека и последовательности с номерами доступа X64132, X64134 и тому подобные могут быть отнесены к константным областям легкой цепи λ человека.

Указанные выше антитела предпочтительно обладают цитотоксической активностью и, следовательно, могут проявлять противоопухолевые эффекты.

Также конкретные последовательности переменных областей или CDR тяжелой цепи и легкой цепи в указанных выше антителах приведены просто в целях иллюстрации и, таким образом, четко не ограничены такими конкретными последовательностями. Получают гибридому, способную продуцировать другое антитело человека или антитело животного, отличного от человека (например, мышинное антитело) против CAPRIN-1 человека, собирают моноклональное антитело, которое продуцируется гибридомой, и затем определяют, является ли оно или не является целевым антителом на основе свойства иммунологического связывания с CAPRIN-1 человека и цитотоксической активности в качестве показателей. После идентификации таким образом гибридомы, продуцирующей целевое моноклональное антитело, ДНК, кодирующую переменные области тяжелой цепи и легкой цепи целевого антитела получают из гибридомы, как описано выше, осуществляют секвенирование и затем ДНК используют для получения другого антитела.

Кроме того, что касается указанного выше антитела согласно настоящему изобретению, то последовательность указанных выше антител (a)-(c), в частности последовательность каркасной области и/или последовательность константной области каждого из антител может иметь замену, делецию или добавление одной или нескольких (предпочтительно 1 или 2) аминокислот, при условии, что антитело обладает

специфичностью для специфичного узнавания CAPRIN-1. В данном случае термин «несколько» относится предпочтительно к 2-5 и более предпочтительно к 2 или 3.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к ДНК, кодирующей указанное выше антитело согласно настоящему изобретению, или к ДНК, кодирующей тяжелую цепь или легкую цепь указанного выше антитела, или ДНК, кодирующую переменную область тяжелой цепи или легкой цепи указанного выше антитела. Примеры таких ДНК включают в случае антитела (а) ДНК, кодирующую переменную область тяжелой цепи, содержащую нуклеотидные последовательности, кодирующие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 40, 41 и 42, и ДНК, кодирующую переменную область легкой цепи, содержащую нуклеотидные последовательности, кодирующие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 48, 49 и 50.

Определяющие комплементарность области (CDR), кодируемые последовательностями ДНК, представляют собой области для определения специфичности антитела. Следовательно, последовательности, кодирующие другие области антитела, отличные от CDR (в частности, константную область и каркасную область), могут быть из других антител. В данном случае примеры таких «других антител» включают антитела из организмов животных, отличных от человека, и предпочтительно антитела человека с точки зрения уменьшения побочных эффектов. Таким образом, в случае указанной выше ДНК области, кодирующие каждую каркасную область и каждую область контакта тяжелых цепей и легких цепей, предпочтительно содержат нуклеотидные последовательности, кодирующие соответствующие аминокислотные последовательности из антитела человека.

Следующие альтернативные примеры ДНК, кодирующей антитело согласно настоящему изобретению, включают в случае антитела (а) ДНК, кодирующую переменную область тяжелой цепи, содержащую нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, и ДНК, кодирующую переменную область легкой цепи, содержащую нуклеотидную последовательность, кодирующую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51. В данном случае примером нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43, является нуклеотидная последовательность SEQ ID NO: 52. Также примером нуклеотидной последовательности, кодирующей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51, является нуклеотидная последовательность SEQ ID NO: 53. В указанных ДНК области, кодирующие каждую константную область тяжелых цепей и легких цепей, предпочтительно содержат нуклеотидные последовательности, кодирующие соответствующие аминокислотные последовательности из антитела человека.

ДНК таких антител могут быть получены, например, указанными выше способами или описанным далее способом. Сначала получают суммарную РНК из гибридомы, относящейся к антителу согласно настоящему изобретению, используя коммерчески доступный набор для экстракции РНК, и затем синтезируют кДНК с использованием обратной транскриптазы и случайных праймеров и тому подобных. Затем кДНК, кодирующую антитело, амплифицируют способом ПЦР, используя в качестве праймеров олигонуклеотиды с последовательностями, консервативными для каждой переменной области известных генов тяжелой цепи и легкой цепи мышинных антител.

Последовательность, кодирующую константную область, можно получить в результате амплификации известной последовательности способом ПЦР. Нуклеотидная последовательность ДНК может быть определена обычным способом, таким как встраивание в плазмиду или фаг для секвенирования.

Считается, что анти-CAPRIN-1-антитело, применяемое в настоящем изобретении, оказывает противоопухолевое действие, направленное против CAPRIN-1-экспрессирующих раковых клеток, посредством следующего механизма:

зависимой от антител опосредованной эффекторными клетками цитотоксичности (ADCC), направленной против CAPRIN-1-экспрессирующих клеток, и зависимой от комплемента цитотоксичности (CDC), направленной против CAPRIN-1-экспрессирующих клеток.

Таким образом, активность анти-CAPRIN-1-антитела, применяемого в настоящем изобретении, можно оценить, как конкретно описано в примерах ниже, с использованием измерения *ex vivo* указанной выше ADCC-активности или CDC-активности, направленной против CAPRIN-1-экспрессирующих раковых клеток.

Анти-CAPRIN-1-антитело, применяемое в настоящем изобретении, связывается с белком CAPRIN-1 на раковой клетке и оказывает противоопухолевое действие вследствие указанной выше активности и, следовательно, оно применимо для лечения или профилактики рака. В частности, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения и/или профилактики рака, которая содержит анти-CAPRIN-1-антитело в качестве активного ингредиента. Когда анти-CAPRIN-1-антитело применяют для его введения в организм человека (терапия антителами), предпочтительно оно является антителом человека или гуманизированным антителом, чтобы уменьшить иммуногенность.

Кроме того, чем выше аффинность связывания между анти-CAPRIN-1-антителом и белком CAPRIN-1 на поверхности раковых клеток, тем более высокую противоопухолевую активность анти-CAPRIN-1-антитела можно получить.

Следовательно, когда может быть получено анти-CAPRIN-1-антитело, обладающее высокой аффинностью связывания с белком CAPRIN-1, можно ожидать более сильные противоопухолевые эффекты, и становится возможным применение такого антитела в виде фармацевтической композиции в целях лечения и/или профилактики рака. Такая высокая аффинность связывания желательна должна быть такой, как указано далее. Как описано выше, константа связывания (константа аффинности) K_a (k_{on}/k_{off})

предпочтительно составляет, по меньшей мере, 10^7 M^{-1} , по меньшей мере, 10^8 M^{-1} , по меньшей мере, $5 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$, по меньшей мере, 10^9 M^{-1} , по меньшей мере, $5 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$, по меньшей мере, 10^{10} M^{-1} , по меньшей мере, $5 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$, по меньшей мере, 10^{11} M^{-1} , по меньшей мере, $5 \times 10^{11} \text{ M}^{-1}$, по меньшей мере, 10^{12} M^{-1} или, по меньшей мере, 10^{13} M^{-1} .

Связывание с антигенэкспрессирующей клеткой

Способность антитела связываться с CAPRIN-1 можно установить в анализе связывания с использованием ELISA, способа Вестерн-блоттинга, иммунофлуоресценции и проточно-цитометрического анализа или тому подобного, как описано в примерах.

Иммуногистохимическое окрашивание

Антитело, которое узнает CAPRIN-1, можно тестировать в отношении реактивности к CAPRIN-1 способом иммуногистохимии, известным специалистам в данной области, с использованием фиксированных параформальдегидом или ацетоном замороженных срезов или фиксированных параформальдегидом залитых в парафин срезов ткани, которые готовят из образцов ткани, полученных от пациента во время хирургической операции, или из образцов ткани, полученных от животного, имеющего гетеротрансплантат ткани, инокулированный линией клеток, экспрессирующих CAPRIN-1 естественным образом или после трансфекции.

Антитело, реактивное по отношению к CAPRIN-1, можно красить различными

способами иммуногистохимического окрашивания. Например, конъюгированное с пероксидазой хрена антитело козы против Ig мыши или антитело козы против Ig цыпленка подвергают взаимодействию, в результате может быть визуализировано антитело-мишень.

5 **Фармацевтическая композиция**

Мишень фармацевтической композиции для лечения и/или профилактики рака согласно настоящему изобретению особым образом не ограничена, при условии, что она является раковым заболеванием (клеткой), экспрессирующей ген CAPRIN-1.

10 Термины «опухоль» и «рак» в используемом в настоящем описании смысле относятся к злокачественной неоплазме и использованы взаимозаменяемо.

Рак, подвергаемый воздействию согласно настоящему изобретению, представляет собой рак, экспрессирующий гены, кодирующие белки CAPRIN-1, имеющие аминокислотные последовательности, пронумерованные четными числами среди последовательностей SEQ ID NO: 2-30. Примеры такого ракового заболевания включают
15 предпочтительно рак молочной железы, опухоль головного мозга, лейкоз, рак легкого, лимфому, мастоцитому, рак почек, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак желудка, рак прямой и ободочной кишки, рак яичника, рак простаты и фибросаркому.

Примеры таких конкретных раковых заболеваний включают без ограничения
20 аденокарциному молочной железы, аденокарциному молочной железы комплексного типа, раковую смешанную опухоль молочной железы, внутрипротоковую папиллярную аденокарциному, аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, крупноклеточную карциному, глиому, которая является опухолью эпителиальной ткани вокруг нейронов, эпендимому, нейроцитому,
25 нейроэктодермальную опухоль плода, шванному, нейрофибромому, менингиому, хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому, лимфому желудочно-кишечного тракта, лимфому пищеварительной системы, мелкоклеточную и средnekлеточную лимфому, рак слепой кишки, рак восходящей ободочной кишки, рак нисходящей ободочной кишки, рак поперечной ободочной кишки, рак сигмовидной ободочной кишки, рак
30 прямой кишки, эпителиальный рак яичника, герминому и опухоль интерстициальных клеток.

Кроме того, предпочтительными субъектами являются млекопитающие, включая приматов, комнатных животных, домашних животных, животных для скачек и тому подобные, и особенно предпочтительными человек, собаки и кошки.

35 Когда антитело, применяемое в настоящем изобретении, используют в виде фармацевтической композиции, она может быть приготовлено способом, известным специалистам в данной области. Например, антитело может быть использовано парентерально в форме инъекционного препарата, такого как асептический раствор или суспензия, приготовленная с использованием воды или другого фармакологически
40 приемлемого раствора, отличного от воды. Например, она может быть приготовлена смешиванием в стандартной лекарственной форме, требуемой в общепринятой фармацевтической практике, в подходящем сочетании с фармакологически приемлемым носителем или средой, в частности, стерильной водой или физиологическим раствором, растительным маслом, эмульгатором, суспендирующим средством, поверхностно-
45 активным веществом, стабилизатором, корригентом, эксципиентом, носителем, антисептиком, связывающим средством и тому подобным. Количества активных ингредиентов в таких препаратах определяют так, чтобы можно было получить соответствующую дозу в указанном диапазоне.

Асептическая композиция для инъекции может быть назначена согласно общей фармацевтической практике с использованием такого носителя, как дистиллированная вода для инъекций.

Примеры водного раствора для инъекций включают физиологический раствор, изотонический раствор, содержащий декстрозу или другие вспомогательные вещества, такие как D-сорбит, D-манноза, D-маннит и хлорид натрия. Такие примеры можно использовать в сочетании с подходящим солюбилизирующим средством, таким как спирт, в частности, этанол и полиспирт (например, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), и неионогенное поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 80 (ТМ) и НСО-60).

Примеры масла включают кунжутное масло и соевое масло, которые можно использовать в сочетании с солюбилизирующим средством, таким как бензилбензоат или бензиловый спирт. Также с ними можно сочетать буферное средство, такое как фосфатный буфер или натрий-ацетатный буфер, успокаивающее средство, такое как гидрохлорид прокаина, стабилизатор, такой как бензиловый спирт или фенол, и антиоксидант. Подходящую ампулу обычно заполняют приготовленным таким образом инъекционным раствором.

Введение является пероральным или парентеральным введением и предпочтительно является парентеральным введением. Конкретные примеры пути введения включают инъекцию, введение через нос, легочное введение и трансдермальное введение. Примеры инъекции включают внутривенную инъекцию, внутримышечную инъекцию, внутрибрюшинную инъекцию и подкожную инъекцию, так что возможно системное или местное введение.

Также способы введения могут быть соответствующим образом выбраны в зависимости от возраста, массы тела, пола пациента, симптомов и тому подобного. Вводимая доза фармацевтической композиции, содержащей антитело или полинуклеотид, кодирующий антитело, может быть выбрана, например, из диапазона от 0,0001 мг до 1000 мг на кг массы тела. Альтернативно, например, доза может быть выбрана из диапазона от 0,001 мг/организм до 100000 мг/организм пациента. Однако диапазон доз не всегда ограничен указанными числовыми значениями. Доза и способ введения варьируют в зависимости от массы тела, возраста, пола пациента, симптомов и тому подобного, но могут быть соответствующим образом выбраны специалистами в данной области.

Указанную выше фармацевтическую композицию, содержащую антитело или его фрагмент согласно настоящему изобретению, вводят субъекту для того, чтобы можно было лечить и/или предотвращать рак, предпочтительно рак молочной железы, опухоль головного мозга, лейкоз, рак легкого, лимфому, мастоцитому, рак почек, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак желудка и рак прямой и ободочной кишки.

Настоящее изобретение, кроме того, охватывает способ лечения и/или профилактики рака, включающий в себя введение субъекту фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению в сочетании с приведенными выше примерами противоопухолевого средства или фармацевтической композиции, содержащей такое противоопухолевое средство. Антитело или его фрагмент согласно настоящему изобретению и противоопухолевое средство можно вводить субъекту одновременно или по отдельности. Они могут быть введены по отдельности, независимо от порядка введения. Интервалы введения, доза, путь введения и частота введения могут быть соответствующим образом выбраны специалистом. Примеры другого

фармацевтического препарата, вводимого одновременно, включают фармацевтические композиции, получаемые смешиванием антитела или его фрагмента согласно настоящему изобретению с противоопухолевым средством в фармакологически приемлемом носителе (или среде) с последующим приготовлением препарата. Кроме того, к любой из описанных выше фармацевтических композиций, содержащих противоопухолевое средство, или препарату прилагают пояснения, касающиеся назначения, приготовления, пути введения, дозы, ракового заболевания и тому подобного, для введения фармацевтической композиции, содержащей антитело согласно настоящему изобретению, и препарата.

Следовательно, настоящее изобретение также относится к фармацевтическому сочетанию для лечения и/или профилактики рака, содержащему фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению и приведенную выше в качестве примера фармацевтическую композицию, содержащую противоопухолевое средство. Также настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения и/или профилактики рака, содержащей антитело или его фрагмент согласно настоящему изобретению и противоопухолевое средство вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Полипептид и ДНК

Настоящее изобретение, кроме того, относится к следующим полипептидам и ДНК, имеющим отношение к указанным выше антителам (a), (b) или (c).

(i) Полипептид для фармацевтического сочетания, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 43, 47 и 63, и ДНК, кодирующая данный полипептид, при этом ДНК содержит нуклеотидные последовательности SEQ ID NO: 52, 70 и 68.

(ii) Полипептид, содержащий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 51 и 67, и ДНК, кодирующая данный полипептид, при этом ДНК содержит нуклеотидные последовательности SEQ ID NO: 53 и 69.

(iii) Полипептид CDR тяжелой цепи, выбранный из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных в виде SEQ ID NO: 40, 41 и 42, SEQ ID NO: 44, 45 и 46, и SEQ ID NO: 60, 61 и 62, и ДНК, кодирующая данный полипептид.

(iv) Полипептид CDR легкой цепи, выбранный из группы, состоящей из аминокислотных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 48, 49 и 50, и SEQ ID NO: 64, 65 и 66, и ДНК, кодирующая данный полипептид.

Указанные полипептиды и ДНК могут быть получены с использованием методики рекомбинации генов, как описано выше.

Сущность настоящего изобретения

Приведенное выше объяснение настоящего изобретения суммировано следующим образом.

(1) Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики рака, содержащая антитело или его фрагмент в качестве активного ингредиента, которое обладает иммунологической реактивностью по отношению к неполному полипептиду CAPRIN-1, при этом CAPRIN-1 представлен любой из пронумерованных четными числами последовательностей SEQ ID NO: 2-30, и при этом неполный полипептид содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 37, или аминокислотную последовательность, имеющую 80% или более высокую идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 37.

(2) Фармацевтическая композиция по п. (1), указанному выше, в которой раковым заболеванием является рак молочной железы, опухоль головного мозга, лейкоз,

лимфома, рак легкого, мастоцитомы, рак почек, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак желудка или рак прямой и ободочной кишки.

(3) Фармацевтическая композиция по п. (1) или (2), указанному выше, в которой антитело является моноклональным антителом или поликлональным антителом.

(4) Фармацевтическая композиция по любому из пп. (1)-(3), указанному выше, в которой антитело является антителом человека, гуманизированным антителом, химерным антителом, одноцепочечным антителом или биспецифичным антителом.

(5) Антитело, обладающее иммунологической реактивностью по отношению к полипептиду, который содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 37, или аминокислотную последовательность, имеющую 80% или более высокую идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 37.

(6) Антитело по п. (5), указанному выше, которое обладает цитотоксической активностью, направленной против раковой клетки, экспрессирующей белок CAPRIN-1.

(7) Антитело, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности SEQ ID NO: 40, 41 и 42, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности SEQ ID NO: 48, 49 и 50, и обладает иммунологической реактивностью по отношению к белку CAPRIN-1.

(8) Антитело, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности SEQ ID NO: 44, 45 и 46, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности SEQ ID NO: 48, 49 и 50, и обладает иммунологической реактивностью по отношению к белку CAPRIN-1.

(9) Антитело, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности SEQ ID NO: 60, 61 и 62, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности SEQ ID NO: 64, 65 и 66, и обладает иммунологической реактивностью по отношению к белку CAPRIN-1.

(10) Антитело по любому из пп. (5)-(9), указанному выше, которое является антителом человека, гуманизированным антителом, химерным антителом, одноцепочечным антителом или биспецифичным антителом.

(11) Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики рака, содержащая антитело или его фрагмент по любому из пп. (5)-(10), указанному выше, в качестве активного ингредиента.

(12) Фармацевтическая композиция по п. (11), указанному выше, в которой в котором раковым заболеванием является рак молочной железы, опухоль головного мозга, лейкоз, лимфома, рак легкого, мастоцитомы, рак почек, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак желудка или рак прямой и ободочной кишки.

(13) Фармацевтическое сочетание для лечения и/или профилактики рака, содержащее фармацевтическую композицию по любому из пп. (1)-(4), указанному выше, или фармацевтическую композицию по п. (11) или (12), указанному выше, и фармацевтическую композицию, содержащую противоопухолевое средство.

(14) Способ лечения и/или профилактики рака, включающий в себя введение субъекту антитела или его фрагмента по любому из пп. (5)-(10), указанному выше, или фармацевтической композиции по п. (11) или (12), указанному выше.

(15) Способ лечения и/или профилактики рака, включающий в себя применение на субъекте фармацевтических композиций фармацевтического сочетания по п. (13), указанному выше, в сочетании.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение описано более конкретно на основе примеров, но объем настоящего изобретения не ограничен такими конкретными примерами.

Пример 1. Идентификация нового белка ракового антигена способом SEREX

(1) Получение библиотеки кДНК

Суммарную РНК экстрагировали из ткани семенников здоровой собаки способом с использованием кислоты-гуанидиния-фенола-хлороформа. Поли-А-РНК очищали согласно протоколам, прилагаемым к набору для очистки мРНК Oligotex-dT30 (Takara Shuzo Co., Ltd.), используя набор.

Фаговую библиотеку кДНК семенников собаки синтезировали, используя полученную таким образом мРНК (5 мкг). Для получения фаговой библиотеки кДНК использовали набор для синтеза кДНК ZAP-cDNA, и набор для клонирования ZAP-cDNA gigaPack III gold (STRATAGENE) и библиотеку получали согласно протоколам, прилагаемым к набору. Размер полученной таким образом фаговой библиотеки кДНК оставался $7,73 \times 10^5$ БОЕ/мл.

(2) Скрининг библиотеки кДНК с использованием сыворотки

Иммунологический скрининг осуществляли, используя фаговую библиотеку кДНК семенников собаки, полученную как описано выше. В частности, хозяина *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF⁺) инфицировали фагом так, что 2210 клонов присутствовали на чашке с агарозой NZY $\phi 90 \times 15$ мм. Клетки культивировали при 42°C в течение 3-4 часов, чтобы вызвать образование бляшек. Чашку покрывали нитроцеллюлозной мембраной (Hybond C Extra: GE HealthCare Bio-Sciences), пропитанной IPTG (изопропил- β -D-тиогалактозидом) при 37°C в течение 4 часов. Белки индуцировали, экспрессировали и затем переносили на мембрану. Затем мембрану извлекали, погружали и встряхивали в TBS (10 mM трис-HCl, 150 mM NaCl, pH 7,5), содержащем 0,5% сухого обезжиренного молока, при 4°C в течение ночи, чтобы подавить неспецифичную реакцию. Фильтр подвергали взаимодействию с разбавленной в 500 раз сывороткой собак с раковыми заболеваниями при комнатной температуре в течение 2-3 часов.

В качестве указанной выше сыворотки от собак с раковыми заболеваниями использовали сыворотку, собранную у собак с раком молочной железы. Сыворотки хранили при -80°C и затем подвергали предварительной обработке непосредственно перед использованием. Предварительную обработку сыворотки осуществляли следующим способом. В частности, хозяина *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF⁺) инфицировали фагом λ ZAP Express, в который не был встроен чужеродный ген, и затем культивировали на чашке со средой NZY при 37°C в течение ночи. Затем в чашку добавляли 0,2 М буфер NaHCO₃ (pH 8,3), содержащий 0,5 М NaCl, и затем чашку оставляли стоять при 4°C в течение 15 часов. Надосадки собирали в виде экстрактов *Escherichia coli*/фага. Затем собранный экстракт *Escherichia coli*/фага пропускали через NHS-колонку (GE HealthCare Bio-Sciences), чтобы иммобилизовать полученный из *Escherichia coli*/фага белок. Сыворотку собак с раковыми заболеваниями пропускали через колонку, на которой был иммобилизован белок, для взаимодействия, таким образом удаляя из сыворотки антитела к *Escherichia coli* и антитела, адсорбируемые на фаге. Каждую фракцию сыворотки, которая была пропущена через колонку, разбавляли в 500 раз в TBS, содержащем 0,5% сухого обезжиренного молока, и полученную разбавленную сыворотку использовали в качестве материала для иммунологического скрининга.

Мембрану, на которую с помощью блоттинга переносили обработанную таким образом сыворотку и слитый белок, промывали 4 раза TBS-T (0,05% твин 20/TBS). Мембрану подвергали взаимодействию с антителом козы против IgG собаки

(конъюгированное с HRP антитело козы против IgG-h+I собаки: BETHYL Laboratories) в качестве второго антитела, разбавленным в 5000 раз в TBS, содержащем 0,5% сухого обезжиренного молока, при комнатной температуре в течение 1 часа. Регистрацию осуществляли на основе цветной ферментативной реакции, используя раствор для реакции NBT/BCIP (Roche). Колонии, соответствующие участкам позитивной цветной реакции, собирали из чашки с агарозой размером $\phi 90 \times 15$ мм и затем разбавляли в 500 мкл буфера SM (100 mM NaCl, 10 mM MgClSO₄, 50 mM трис-HCl, 0,01% желатин, pH 7,5). Вторичный скрининг и третичный скрининг повторяли способом, подобным указанному выше, вплоть до унификации позитивных в цветной реакции колоний. Таким образом проведен скрининг 30940 фаговых клонов, которые были подвергнуты взаимодействию с IgG сыворотки, и выделено 5 позитивных клонов.

(3) Поиск гомологии выделенного гена антигена

Процедуру превращения фаговых векторов в плазмидные векторы осуществляли для 5 позитивных клонов, выделенных указанным выше способом, с целью проведения анализа нуклеотидных последовательностей клонов. В частности, 200 мкл раствора, содержащего хозяина *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF'), приготовленного так, чтобы получить оптическую плотность OD₆₀₀ 1,0, 250 мкл раствора, содержащего очищенный фаг, и 1 мкл хелперного фага ExAssist (STRATAGENE) смешивали и давали возможность взаимодействовать при 37°C в течение 15 минут. Затем добавляли 3 мл среды LB, клетки культивировали при 37°C в течение 2,5-3 часов и затем полученный продукт сразу помещали на водяную баню при 70°C и инкубировали в течение 20 минут. Центрифугирование осуществляли при 4°C, 1000×g в течение 15 минут и затем собирали надосадок в качестве раствора, содержащего фагмиду. Затем 200 мкл раствора, приготовленного с внесением хозяина фагмиды *Escherichia coli* SOLR так, чтобы получить оптическую плотность OD₆₀₀ 1,0, и 10 мкл раствора, содержащего очищенный фаг, смешивали, затем подвергали взаимодействию в течение 15 минут при 37°C. 50 мкл полученного продукта высевали на агаризованную среду LB, содержащую ампициллин (в конечной концентрации 50 мкг/мл) и затем культивировали в течение ночи при 37°C. Собирали отдельную колонию трансформированных SOLR и затем культивировали на среде LB, содержащей ампициллин (в конечной концентрации 50 мкг/мл) при 37°C. После культивирования плазмидную ДНК, несущую представляющую интерес вставку, очищали, используя набор для выделения плазмид QIAGEN Miniprep (QIAGEN).

Очищенную плазмиду подвергали анализу полной последовательности вставки способом опосредованной праймером «прогулки», используя праймер T3 с последовательностью SEQ ID NO: 31 и праймер T7 с последовательностью SEQ ID NO: 32. Последовательности генов SEQ ID NO: 5, 7, 9, 11 и 13 получали анализом последовательностей. Используя нуклеотидные последовательности генов и соответствующие им аминокислотные последовательности (SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 и 14), проводили поиск с использованием программы поиска гомологии BLAST search (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>), чтобы найти гомологию с известными генами. А результате было обнаружено, что все пять полученных генов представляли собой гены, кодирующие CAPRIN-1. Идентичность последовательностей пяти генов составляла 100% на уровне нуклеотидных последовательностей и 99% на уровне аминокислотных последовательностей в областях, транслируемых в белки. Идентичность последовательностей таких генов и гена, кодирующего гомолог человека, составляла 94% на уровне нуклеотидных последовательностей и 98% на уровне аминокислотных последовательностей в областях, транслируемых в белки. Нуклеотидные

последовательности гомологов человека представлены в SEQ ID NO: 1 и 3, и их аминокислотные последовательности представлены в SEQ ID NO: 2 и 4. Также идентичности последовательностей полученных генов собаки и гена, кодирующего гомолог коров, составляли 94% на уровне нуклеотидных последовательностей и 97% на уровне аминокислотных последовательностей в областях, транслируемых в белки. Нуклеотидная последовательность гомолога коров представлена в SEQ ID NO: 15, и его аминокислотная последовательность представлена в SEQ ID NO: 16. Кроме того, идентичность последовательностей генов, кодирующих гомологи человека, и гена, кодирующего гомолог коров, составляла 94% на уровне нуклеотидных последовательностей, и 93-97% на уровне аминокислотных последовательностей в областях, транслируемых в белки. Также идентичности последовательностей полученных генов собак и гена, кодирующего гомолог лошади, составляли 93% на уровне нуклеотидных последовательностей и 97% на уровне аминокислотных последовательностей в областях, транслируемых в белки. Нуклеотидная последовательность гомолога лошади представлена в SEQ ID NO: 17, и его аминокислотная последовательность представлена в SEQ ID NO: 18. Кроме того, идентичности последовательностей генов, кодирующих гомологи человека, и гена, кодирующего гомолог лошади, составляли 93% на уровне нуклеотидных последовательностей и 96% на уровне аминокислотных последовательностей в областях, транслируемых в белки. Также идентичности последовательностей полученных генов собаки и генов, кодирующих гомологи мыши, составляли 87-89% на уровне нуклеотидных последовательностей и 95-97% на уровне аминокислотных последовательностей в областях, транслируемых в белки. Нуклеотидные последовательности гомологов мыши представлены в SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 и 27, а их аминокислотные последовательности представлены в SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26 и 28. Кроме того, идентичности последовательностей генов, кодирующих гомологи человека, и генов, кодирующих гомологи мыши, составляли 89-91% на уровне нуклеотидных последовательностей и составляли 95-96% на уровне аминокислотных последовательностей в областях, транслируемых в белки. Также идентичности последовательностей полученных генов собаки и гена, кодирующего гомолог цыпленка, составляли 82% на уровне нуклеотидных последовательностей и 87% на уровне аминокислотных последовательностей в областях, транслируемых в белки. Нуклеотидная последовательность гомолога цыпленка представлена в SEQ ID NO: 29, а его аминокислотная последовательность представлена в SEQ ID NO: 30. Кроме того, идентичности последовательностей генов, кодирующих гомологи человека, и гена, кодирующего гомолог цыпленка, составляли 81-82% на уровне нуклеотидных последовательностей и 86% на уровне аминокислотных последовательностей в областях, транслируемых в белки.

(4) Анализ экспрессии генов в каждой ткани

Экспрессию генов, полученных указанным выше способом, исследовали в нормальных тканях собаки и человека и различных клеточных линиях способом ОТ-ПЦР. Реакцию обратной транскрипции осуществляли следующим образом. Конкретно, суммарную РНК экстрагировали из 50-100 мг ткани или $5-10 \times 10^6$ клеток клеточной линии, используя реагент TRIZOL (Invitrogen) согласно прилагаемым протоколам. На суммарной РНК синтезировали кДНК, используя систему для синтеза первой нити Superscript для ОТ-ПЦР (Invitrogen) согласно прилагаемым протоколам. ПЦР осуществляли следующим образом, используя праймеры с последовательностями SEQ ID NO: 33 и 34, специфичные для полученных генов. В частности, реагенты и

прилагаемый буфер добавляли к 0,25 мкл образца, полученного в реакции обратной транскрипции до общего объема 25 мкл, так чтобы полученная смесь содержала указанные выше праймеры по 2 мкМ каждого, dNTP по 0,2 мМ каждого и 0,65 единиц полимеразы ExTaq (Takara Shuzo Co., Ltd.). ПЦР осуществляли повторением цикла: при 94°C в течение 30 секунд, при 60°C в течение 30 секунд и при 72°C в течение 30 секунд, 30 раз, используя термоциклер (BIO RAD). Указанные выше специфичные по отношению к генам праймеры способны амплифицировать область в диапазоне от нуклеотида 206 до нуклеотида 632 в нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 5 (ген CAPRIN-1 собаки) и область в диапазоне от нуклеотида 698 до нуклеотида 1124 в нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 1 (ген CAPRIN-1 человека). В качестве контроля для сравнения также одновременно использовали GAPDH-специфичные праймеры с последовательностями SEQ ID NO: 35 и 36. В результате, как показано на фиг. 1, среди исследованных нормальных тканей собаки сильную экспрессию наблюдали в семенниках, кроме того, наблюдали экспрессию в тканях рака молочной железы собаки и аденокарциномы. Кроме того, также проводили исследование экспрессии гомолога человека с полученных генов. В результате, подобно случаю с геном CAPRIN-1 собаки, из всех нормальных тканей экспрессию можно было наблюдать только семенниках. Однако в случае раковых клеток экспрессию регистрировали во многих типах линий раковых клеток, включая линии раковых клеток молочной железы, опухоли головного мозга, лейкоза, линии раковых клеток легкого и пищевода. Экспрессию, в частности, наблюдали во многих линиях раковых клеток молочной железы. Результаты подтвердили, что экспрессия CAPRIN-1 не наблюдается в нормальных тканях, отличных от ткани семенников, тогда как CAPRIN-1 экспрессировался во многих раковых клетках и, в частности, в линиях раковых клеток молочной железы.

На фиг. 1, цифровой указатель 1 на каждой вертикальной оси обозначает картины экспрессии генов, идентифицированных выше, а цифровой указатель 2 обозначает картины экспрессии гена GAPDH в качестве контроля.

(5) Получение поликлонального антитела против полученного из CAPRIN-1 пептида

Чтобы получить антитело, связывающееся с CAPRIN-1, синтезировали полученный из CAPRIN-1 пептид, представленный последовательностью SEQ ID NO: 37. 1 мг пептида в качестве антигена смешивали с эквивалентным количеством раствора неполного адъюванта Фрейнда (IFA). Смесь вводили кроликам подкожно 4 раза каждые 2 недели. Собирали кровь и получали антисыворотку, содержащую поликлональные антитела. Кроме того, антисыворотку очищали, используя носитель белка G (GE HealthCare Bio-Sciences), получая при этом поликлональные антитела против полученного из CAPRIN-1 пептида. Также сыворотку кролика, которому не вводили антигена, очищали, используя носитель белка G, способом, подобным способу, описанному выше, и полученный материал использовали в качестве контрольного антитела.

(6) Анализ экспрессии антигенного белка на раковой клетке

Затем 7 линий раковых клеток молочной железы (MDA-MB-157, T47D, MRK-nu-1, MDA-MB-231V, BT20, SK-BR-3 и MDA-MB-231T), в случае которых наблюдали экспрессию гена CAPRIN-1 на высоких уровнях, исследовали в отношении экспрессии белка CAPRIN-1 на поверхности клеток. 10^6 клеток каждой линии раковых клеток молочной железы человека, в случае которых наблюдали экспрессию гена, как указано выше, центрифугировали в микроцентрифужной пробирке объемом 1,5 мл. К клеткам добавляли 2 мкг (5 мкл) поликлональных антител против полученного из CAPRIN-1 пептида, полученных, как описано в разделе (5) выше. После суспендирования с использованием 95 мкл PBS, содержащего 0,1% фетальной сыворотки теленка суспензию

оставляли стоять на льду в течение 1 часа. После промывки PBS полученный материал суспендировали в PBS, содержащем 5 мкл ФИТЦ-меченого антитела козы против IgG кролика (SantaCruz) и 95 мкл 0,1% фетальной сыворотки теленка (FBS), и затем полученную суспензию оставляли стоять на льду в течение 1 часа. После промывки PBS измеряли интенсивность флуоресценции, используя FACS Caliber (Becton, Dickinson and Company). Тем временем осуществляли операции, сходные с указанными выше, используя контрольное антитело, приготовленное как описано в разделе (5) выше, вместо поликлональных антител против полученного из CAPRIN-1 пептида, получая таким образом контрольный образец. В результате все клетки, к которым было добавлено анти-CAPRIN-1-антитело человека, имели интенсивность флуоресценции, превышающую интенсивность флуоресценции в контроле на 30% или больше. В частности, интенсивность флуоресценции была повышена до 187% в случае MDA-MB-231V и 124% в случае SK-BR-3. Полученные результаты показали, что белок CAPRIN-1 экспрессировался на поверхности клеточных мембран указанных выше линий раковых клеток человека. Процент усиления указанной выше интенсивности флуоресценции выражали в виде процента увеличения средней интенсивности флуоресценции (уровень MFI) в каждом типе клеток и вычисляли по следующей формуле.

Увеличение средней интенсивности флуоресценции в процентах (усиление интенсивности флуоресценции в процентах) (%) = ((уровень MFI клеток, подвергнутых взаимодействию с анти-CAPRIN-1-антителом человека)-(уровень MFI в контроле))/ (уровень MFI в контроле)×100.

Используя методику, подобную описанной выше, экспрессию CAPRIN-1 также анализировали в 3 линиях раковых клеток почек (Caki-1, Caki-2 и A498), линии раковых клеток яичника (SKOV3), линии раковых клеток легкого (QG56), линии раковых клеток простаты (PC3), линии раковых клеток шейки матки (Hela), линии клеток фибросаркомы (HT1080), 2 линиях клеток опухоли головного мозга (T98G и U87MG), 2 линиях раковых клеток прямой и ободочной кишки мыши (CT26 и colon 26), линии раковых клеток молочной железы мыши (4T1), линии клеток меланомы мыши (B16) и 2 линиях клеток нейробластомы мышей (N1E-115 и Neuro2a). В результате подтвердили экспрессию CAPRIN-1 во всех линиях клеток. Кроме того, сходные результаты получили в случае использования моноклонального анти-CAPRIN-1-антитела (моноклональное антитело №1), содержащего вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 43 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 51, или моноклонального анти-CAPRIN-1-антитела (моноклональное антитело №2), содержащего вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 47 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 51, или моноклонального анти-CAPRIN-1-антитела (моноклональное антитело №3), содержащего вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 63 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 67 (полученных в примере 3).

(7) Иммуногистохимическое окрашивание

(7)-1. Экспрессия CAPRIN-1 в нормальных тканях мыши и собаки

У мышей (Balb/c, самки) и собак (бигль, самки) собирали кровь при анестезии эфиром и анестезии кетамин/изофлураном. После лапаротомии каждый орган (желудок, печень, глазное яблоко, вилочковую железу, мышцу, костный мозг, матку, тонкую кишку, пищевод, сердце, почку, слюнную железу, толстую кишку, молочную железу, головное мозг, легкое, кожу, надпочечник, яичник, поджелудочную железу, селезенку и мочевой пузырь) переносили в чашку диаметром 10 см, содержащую PBS. Каждый орган рассекали в PBS и затем подвергали перфузионной фиксации в течение ночи в 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4), содержащем 4% параформальдегида (PFA).

Перфузируемый раствор удаляли, поверхность ткани каждого органа промывали PBS, раствор PBS, содержащий 10% сахарозы, заливали в центрифужную пробирку объемом 50 мл, каждую ткань добавляли в пробирку и затем пробирку встряхивали, используя ротор, при 4°C в течение 2 часов. Раствор заменяли раствором PBS, содержащим 20% сахарозы, и затем оставляли стоять при 4°C вплоть до оседания и погружения ткани. Раствор заменяли раствором PBS, содержащим 30% сахарозы и затем оставляли стоять при 4°C вплоть до оседания и погружения ткани. Ткань извлекали и затем нужные части вырезали хирургическим скальпелем. Затем к ткани добавляли соединение OCT (Tissue Tek), так чтобы оно было тщательно нанесено на поверхность ткани, и затем ткань помещали в Cryomold. Cryomold помещали на сухой лед для быстрого замораживания. Затем делали срезы ткани толщиной от 10 мкм до 20 мкм, используя криостат (LEICA). Срезы сушили на воздухе на предметных стеклах, используя фен для волос, в течение 30 минут, получая срезы ткани на предметных стеклах. Затем каждый образец помещали в сосуд для окрашивания, заполненный PBS-T (раствор соли, содержащий 0,05% твин 20), и затем осуществляли замену PBS-T, повторяемую три раза каждые 5 минут. Избыточную воду вокруг срезов удаляли, используя салфетки Kimwipes, и затем срезы обводили, используя карандаш DAKOPEN (DAKO). В качестве блокирующих растворов реагент, блокирующий Ig мыши MOM (VECTASTAIN), и раствор PBS-T, содержащий 10% FBS, наслаивали на ткань мыши и ткань собаки, соответственно, и затем оставляли стоять во влажной камере при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем сверху помещали раствор поликлональных антител (взаимодействующих с поверхностями раковых клеток и полученных, как описано выше в разделе (5)) против пептида, происходящего из CAPRIN-1 (SEQ ID NO: 37) в концентрации 10 мкг/мл, доведенной с использованием блокирующего раствора, и затем оставляли стоять в течение ночи во влажной камере при 4°C. 10-минутную промывку в PBS-T осуществляли 3 раза и затем наносили меченое биотином анти-IgG-антитело MOM (VECTASTAIN), разбавленное в 250 раз блокирующим раствором, и затем оставляли стоять при комнатной температуре в течение 1 часа во влажной камере. Затем 3 раза проводили десятиминутные (10 минут) промывки PBS-T, сверху наносили реагент авидин-биотин ABC (VECTASTAIN) и затем образец оставляли стоять во влажной камере при комнатной температуре в течение 5 минут. Затем 3 раза осуществляли десятиминутные (10 минут) промывки PBS-T, наносили красящий раствор DAB (DAB 10 мг + 30% H₂O₂ 10 мкл/0,05 М трис-HCl (pH 7,6) 50 мл) и затем образец оставляли стоять во влажной камере при комнатной температуре в течение 30 минут. После промывки дистиллированной водой наносили реагент гематоксилин (DAKO), образец оставляли стоять при комнатной температуре в течение 1 минуты и затем промывали дистиллированной водой. Предметные стекла погружали в 70%, 80%, 90%, 95% и затем в 100% растворы этанола в указанном порядке на 1 минуту в каждый и затем оставляли стоять в течение ночи в ксилене. Предметные стекла извлекали, герметично заливали в среду для заливки Glycergel (DAKO) и затем анализировали. В результате незначительная экспрессия CAPRIN-1 наблюдалась в клетках каждой ткани слюнной железы, почки, ободочной кишки и желудка, но экспрессия этого белка не наблюдалась на поверхности клеток. Кроме того, в тканях других органов экспрессию не наблюдали. Кроме того, сходные результаты получали в случае использования моноклонального антитела против CAPRIN-1 (моноклонального антитела №1), содержащего вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 43 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 51, моноклонального антитела против CAPRIN-1 (моноклонального антитела №2), содержащего вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 47 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 51, или

моноклонального антитела против CAPRIN-1 (моноклонального антитела №3), содержащего вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 63 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 67 (полученных, как описано в примере 3).

(7)-2 Экспрессия CAPRIN-1 в ткани рака молочной железы собаки

5 Замороженные срезы на стеклах готовили способом, подобным способу, описанному выше, используя 108 замороженных образцов ткани рака молочной железы собак, у которых диагностировано наличие патологии, рака молочной железы, и осуществляли иммуногистохимическое окрашивание, используя поликлональные антител (полученные, как описано в разделе (5) выше) против пептида, происходящего из CAPRIN-1 (SEQ ID
10 NO: 37). В результате экспрессию CAPRIN-1 наблюдали в 100 из 108 образцов (92,5%) и высокую экспрессию CAPRIN-1 наблюдали на поверхности раковых клеток с особенно высокой степенью атипии. Кроме того, сходные результаты получали в случае использования моноклональных антител №1, №2 и №3, полученных, как описано в примере 3.

(7)-3 Экспрессия CAPRIN-1 в тканях рака молочной железы человека

Иммуногистохимическое окрашивание осуществляли, используя 188 образцов ткани рака молочной железы, на залитой в парафин матрице тканей рака молочной железы человека (BIOMAX). После 3-часовой обработки матрицы тканей рака молочной железы человека при 60°C матрицу помещали в сосуд для окрашивания, заполненный ксиленом,
20 с последующими сменами ксилена, повторяемыми три раза каждые 5 минут. Затем подобную процедуру осуществляли с использованием этанола и PBS-T вместо ксилена. Матрицу тканей рака молочной железы человека помещали в сосуд для окрашивания, наполненный 10 мМ цитратным буфером (pH 6,0), содержащим 0,05% твин 20. После 5-минутной обработки при 125°C матрицу оставляли стоять при комнатной температуре
25 на 40 минут или больше. Избыточную воду вокруг срезов удаляли, используя салфетки Kimwipes, и затем срезы обводили, используя карандаш DAKOPEN, и по каплям добавляли соответствующие количества блокатора пероксидазы (DAKO). После отстаивания при комнатной температуре в течение 5 минут матрицу помещали в сосуд для окрашивания, наполненный PBS-T, с последующими сменами PBS-T, повторяемыми
30 три раза каждые 5 минут. В качестве блокирующего раствора раствор PBS-T, содержащий 10% FBS наносили на матрицу и затем матрицу оставляли стоять во влажной камере при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем наносили раствор поликлональных антител против пептида, происходящего из CAPRIN-1 (SEQ ID NO: 37), полученных как описано в разделе (5) выше, имеющий концентрацию 10 мкг/мл,
35 которую доводили, используя раствор PBS-T, содержащий 5% FBS, и матрицу оставляли стоять в течение ночи во влажной камере при 4°C. Затем 3 раза проводили десятиминутные (10 минут) промывки PBS-T, по каплям добавляли меченый пероксидазой конъюгированный полимер (DAKO) в соответствующих количествах и затем матрицу оставляли стоять во влажной камере при комнатной температуре на 30
40 минут. Затем 3 раза осуществляли десятиминутные (10 минут) промывки в PBS-T, наносили красящий раствор DAB (DAKO) и затем оставляли стоять при комнатной температуре в течение примерно 10 минут. Красящий раствор удаляли, 3 раза промывали в PBS-T по 10 минут и затем промывали дистиллированной водой. Матрицу погружали в 70%, 80%, 90%, 95% и затем 100% растворы этанола в указанном порядке на 1 минуту
45 в каждый и затем оставляли стоять в ксилене в течение ночи. Предметные стекла извлекали, герметично заливали в среду для заливки Glycergel (DAKO) и затем анализировали. В результате наблюдали сильную экспрессию CAPRIN-1 в 138 из 188 образцов тканей рака молочной железы (73%). Кроме того, сходные результаты

получали в случае использования моноклональных антител №1, №2 и №3, полученных, как описано в примере 3.

(7)-4 Экспрессия CAPRIN-1 в раковом заболевании головного мозга человека

Иммуногистохимическое окрашивание осуществляли способом, подобным способу, используемому как описано в разделе (7)-3 выше, на 247 образцах ткани рака головного мозга на заливной в парафин матрице тканей рака головного мозга человека (BIOMAX), используя поликлональные антитела (полученные как описано в разделе (5) выше) против пептида, происходящего из CAPRIN-1 (SEQ ID NO: 37). В результате наблюдали высокую экспрессию CAPRIN-1 в 227 из 247 образцов тканей рака опухолей головного мозга (92%). Кроме того, сходные результаты получали в случае использования моноклональных антител №1, №2 и №3, полученных, как описано в примере 3.

(7)-5 Экспрессия CAPRIN-1 в метастазах рака молочной железы человека в лимфатических узлах

Иммуногистохимическое окрашивание осуществляли способом, подобным способу, описанному в разделе (7)-3 выше, используя 150 образцов ткани метастазов рака молочной железы в лимфатических узлах на заливной в парафин матрице метастазов рака молочной железы человека в лимфатических узлах (BIOMAX), используя поликлональные антитела против пептида, происходящего из CAPRIN-1 (SEQ ID NO: 37), полученные, как описано в разделе (5) выше. В результате наблюдали высокую экспрессию CAPRIN-1 в 136 из 150 образцов тканей метастазов рака молочной железы в лимфатических узлах (90%). В частности, было выявлено, что CAPRIN-1 экспрессируется на высоком уровне также в раковых тканях, которые метастазировали из рака молочной железы. Кроме того, сходные результаты получали в случае использования моноклональных антител №1, №2 или №3, полученных, как описано в примере 3.

(7)-6 Экспрессия CAPRIN-1 в различных тканях ракового заболевания человека

Иммуногистохимическое окрашивание осуществляли способом, подобным способу, описанному выше, используя образцы на различных заливных в парафин матрицах ракового заболевания человека (BIOMAX) с использованием поликлональных антител против пептида, происходящего из CAPRIN-1 (SEQ ID NO: 37), полученные как описано в разделе (5) выше. В результате наблюдали высокую экспрессию CAPRIN-1 в ткани рака пищевода, рака ободочной кишки, рака прямой кишки, рака легкого, рака почек, рака мочевого пузыря и рака шейки матки. Кроме того, сходные результаты получали в случае использования моноклональных антител №1, №2 или №3, полученных, как описано в примере 3.

Пример 2

Получение белка CAPRIN-1 человека

(1) Получение рекомбинантного белка

На основе гена с последовательностью SEQ ID NO: 1, полученного, как описано в примере 1, получали рекомбинантный белок с гомологичного гена человека следующим способом. ПЦР осуществляли в общем объеме 50 мкл, содержащем 1 мкл кДНК, два праймера (SEQ ID NO: 38 и 39, содержащие последовательности расщепления ферментами рестрикции *Sac* I и *Xho* I) по 0,4 мкМ каждого, 0,2 мМ dNTP и 1,25 единиц полимеразы PrimeSTAR HS (Takara Shuzo Co., Ltd.), полученном добавлением реагентов и прилагаемого буфера. Способом ОТ-ПЦР подтвердили экспрессию кДНК, используемой в данном случае, среди различных кДНК, полученных из тканей или клеток человека, полученных согласно примеру 1. ПЦР осуществляли, повторяя следующий цикл: 98°C в течение 10 секунд и 68°C в течение 2,5 минут, 30 раз, используя

термоциклер (BIO RAD). Два праймера, указанные выше, способны амплифицировать область, кодирующую полную аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. После ПЦР амплифицированную таким образом ДНК подвергали электрофорезу в 1% агарозном геле и затем фрагмент ДНК размером примерно 2,1 т.п.н. очищали, используя набор для экстракции из геля QIAquick (QIAGEN).

Очищенный таким образом фрагмент ДНК лигировали в клонирующий вектор PCR-Blunt (Invitrogen). После трансформации *Escherichia coli* указанным вектором собирали плазмиду. Секвенированием было подтверждено, что амплифицированный таким образом фрагмент гена имеет представляющую интерес последовательность.

Плазмиду, имеющую последовательность, совпадающую с представляющей интерес последовательностью, обрабатывали ферментами рестрикции *Sac* I и *Xho* I и затем очищали, используя набор для экстракции из геля QIAquick. Представляющую интерес последовательность гена встраивали в экспрессирующий вектор *Escherichia coli* pET30a (Novagen), обработанный ферментами рестрикции *Sac* I и *Xho* I. С использованием такого вектора может быть получен слитый с His-меткой рекомбинантный белок. Плазмидой трансформировали *Escherichia coli* для рекомбинантной экспрессии, BL21 (DE3), и затем индуцировали экспрессию, используя 1 mM IPTG, так что клетки *Escherichia coli* экспрессировали представляющий интерес белок.

(2) Очистка рекомбинантного белка

Полученные, как описано выше, рекомбинантные клетки *Escherichia coli*, экспрессирующие ген с последовательностью SEQ ID NO: 1, культивировали в среде LB, содержащей 30 мкг/мл канамицина, при 37°C вплоть до достижения оптической плотности при 600 нм около 0,7, добавляли изопропил-β-D-1-тиогалактопиранозид в конечной концентрации 1 mM и затем клетки культивировали при 37°C в течение 4 часов. Затем осуществляли центрифугирование при 4800 об./мин в течение 10 минут и затем клетки собирали. Полученный осадок клеток суспендировали в фосфатно-солевом буфере и центрифугировали при 4800 об./мин в течение 10 минут и затем клетки промывали.

Клетки суспендировали в фосфатно-солевом буфере и затем разрушали обработкой ультразвуком на льду. Полученный лизат обработанных ультразвуком клеток *Escherichia coli* подвергали центрифугированию при 6000 об./мин в течение 20 минут и затем полученный надосадок считали растворимой фракцией, а преципитат считали нерастворимой фракцией.

Растворимую фракцию наносили на никель-хелатную колонку, подготовленную обычным способом (носитель: хелатирующая сефароза Fast Flow (GE HealthCare); емкость колонки 5 мл; и буфер для уравнивания: 50 mM гидрохлоридный буфер (pH 8,0)). Неадсорбированные фракции смывали, используя 50 mM гидрохлоридный буфер (pH 8,0) в количестве, в 10 раз превышающем емкость колонки, и 20 mM фосфатный буфер (pH 8,0) содержащий 20 mM имидазола. Сразу после промывки элюировали 6 слоев, используя 20 mM фосфатный буфер (pH 8,0), содержащий 100 mM имидазола. Элюирование представляющего интерес белка подтверждали окрашиванием Кумасси фракции, элюируемой 20 mM фосфатным буфером (pH 8,0), содержащим 100 mM имидазола, и затем элюированную фракцию наносили на колонку с сильным анионообменником (носитель: Q-сефароза Fast Flow (GE HealthCare); емкость колонки 5 мл; и 20 mM фосфатный буфер (pH 8,0) в качестве буфера для уравнивания). Неадсорбированную фракцию смывали 20 mM фосфатным буфером (pH 7,0) в количестве, в 10 раз превышающем емкость колонки, и 20 mM фосфатным буфером (pH 7,0), содержащим 200 mM хлорида натрия. Сразу после промывки элюировали 5

слоев с использованием 20 мМ фосфатного буфера (pH 7,0), содержащего 400 мМ хлорида натрия, и таким образом получали очищенную фракцию белка, имеющего аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2.

200 мкл каждого очищенного образца, полученного описанным выше способом, вносили в 1 мл буфера для реакции (20 мМ трис-HCl, 50 мМ NaCl, 2 мМ CaCl₂, pH 7,4) с последующим добавлением 2 мкл энтерокиназы (Novagen). Затем полученную смесь оставлял стоять в течение ночи при комнатной температуре для осуществления реакции, чтобы отщепить His-метку, и затем осуществляли очистку, используя набор для улавливания продукта расщепления энтерокиназой (Novagen) согласно прилагаемым протоколам. Затем 1,2 мл очищенного образца, полученного указанным выше способом, подвергали замене буфера на физиологический фосфатный буфер (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.), используя устройство для ультрафильтрации NANOSEP 10K OMEGA (PALL). Затем осуществляли стерильную фильтрацию, используя HT Tuffryn Acrodisc 0,22 мкм (PALL) и затем полученный материал использовали для дальнейшего эксперимента.

Пример 3

Получение моноклонального антитела мыши против CAPRIN-1

100 мкг антигенного белка (CAPRIN-1 человека), показанного в виде SEQ ID NO: 2, полученного согласно примеру 2, смешивали с эквивалентным количеством адъюванта MPL+TDM (Sigma) и затем использовали в качестве раствора антигена на одну мышь. Раствор антигена вводили внутрибрюшинно мышам Balb/cс 6-недельного возраста (Japan SLC Inc.) и затем введение осуществляли 7 раз каждую неделю, таким образом осуществляя иммунизацию. Каждую селезенку вырезали через 3 дня после конечной иммунизации, и помещали между двумя стерилизованными предметными стеклами и затем раздавливали. Полученный материал промывали PBS(-) (Nissui) и затем центрифугировали при 1500 об./мин в течение 10 минут, чтобы удалить надосадок. Указанную процедуру повторяли 3 раза, получая спленоциты. Полученные таким образом спленоциты и клетки миеломы мышей SP2/0 (приобретенные из ATCC) смешивали в соотношении 10:1. К смеси добавляли раствор ПЭГ, приготовленный смешиванием 200 мкл среды RPMI1640, содержащей 10% FBS, нагретой до 37°C, и 800 мкл ПЭГ1500 (Boehringer), оставляли стоять в течение 5 минут для слияния клеток и затем подвергали центрифугированию при 1700 об./мин в течение 5 минут. После удаления надосадка клетки суспендировали в 150 мл среды RPMI1640, содержащей 15% FBS, с добавлением раствора НАТ (Gibco) (2% эквивалент) (селективная среда НАТ), и затем суспензию клеток высевали на пятнадцать 96-луночных планшетов (Nunc) по 100 мкл на лунку. Клетки культивировали в течение 7 суток при 37°C в условиях 5% CO₂, получая гибридомы в результате слияния спленоцитов и клеток миеломы.

Гибридомы отбирали, используя в качестве маркера аффинность связывания антитела, продуцируемого полученными гибридомами, с белком CAPRIN-1. Раствор белка CAPRIN-1 (1 мкг/мл), полученный, как описано в примере 2, добавляли в 96-луночный планшет по 100 мкл на лунку и затем оставляли стоять при 4°C в течение 18 часов. Каждую лунку промывали 3 раза PBS-T, в лунки добавляли по 400 мкл 0,5% раствора бычьего сывороточного альбумина (БСА) (SIGMA) и затем планшет оставляли стоять при комнатной температуре в течение 3 часов. Раствор удаляли и затем лунки три раза промывали 400 мкл PBS-T на лунку. Надосадок культуры полученных как описано выше гибридом добавляли по 100 мкл на лунку и затем оставляли стоять при комнатной температуре на 2 часа. После промывки каждой лунки три раза PBS-T добавляли меченое HRP антитело против IgG (H+L) мыши (Invitrogen), разбавленное в 5000 раз в

PBS, по 100 мкл на лунку и затем полученную смесь оставляли стоять при комнатной температуре на 1 час. После промывки лунок три раза PBS-Т в лунки добавляли по 100 мкл раствора субстрата ТМВ (Thermo) и затем оставляли стоять на 15 - 30 минут для цветной реакции. После развития окраски в лунки добавляли по 100 мкл 1N серной кислоты, чтобы остановить реакцию, и затем измеряли оптическую плотность при 450 нм и 595 нм, используя абсорбционный спектрометр. В результате было отобрано несколько гибридом, продуцирующих антитела, с высокими значениями оптической плотности.

Отобранные таким образом гибридомы добавляли в 96-луночный планшет по 0,5 клеток на лунку и затем культивировали. Спустя 1 неделю наблюдали гибридомы, которые образовали отдельные колонии в лунках. Такие клетки в лунках дополнительно культивировали и затем отбирали гибридомы, используя в качестве маркера аффинность связывания антител, продуцируемых клонированными гибридомами, с белком CAPRIN-1. Раствор белка CAPRIN-1 (1 мкг/мл), полученного согласно примеру 2, добавляли в 96-луночный планшет по 100 мкл на лунку и затем оставляли стоять при 4°C на 18 часов. Каждую лунку промывали три раза PBS-Т, добавляли по 400 мкл 0,5% раствора БСА и затем планшет оставляли стоять при комнатной температуре на 3 часа. Раствор удаляли и затем лунки три раза промывали, добавляя по 400 мкл PBS-Т на лунку. По 100 мкл каждого надосадка культуры полученных как описано выше гибридом добавляли на лунку и затем планшет оставляли стоять при комнатной температуре на 2 часа. После промывки каждой лунки три раза PBS-Т в лунки добавляли по 100 мкл меченое HRP антитело против IgG (H+L) мыши (Invitrogen), разбавленного в 5000 раз в PBS, и затем оставляли стоять при комнатной температуре на 1 час. После промывки лунок три раза PBS-Т в лунки добавляли по 100 мкл раствора субстрата ТМВ (Thermo) и затем оставляли стоять на 15-30 минут для цветной реакции. После развития окраски добавляли по 100 мкл 1N серой кислоты на лунку, чтобы остановить реакцию и затем измеряли оптические плотности при 450 нм и 595 нм, используя абсорбционный спектрометр. В результате получили несколько линий клеток гибридом, продуцирующих моноклональные антитела, реактивные по отношению к белку CAPRIN-1.

Затем из указанных моноклональных антител отбирали антитела, реактивные по отношению к клеточным поверхностям раковых клеток молочной железы, экспрессирующих CAPRIN-1. В частности, 10⁶ клеток линии раковых клеток молочной железы человека MDA-MB-231V центрифугировали в микроцентрифужной пробирке объемом 1,5 мл и в пробирку добавляли 100 мкл надосадка культуры каждой из указанных выше гибридом и затем пробирку оставляли стоять на льду на 1 час. После промывки в PBS добавляли ФИТЦ-меченое антитело козы против IgG мыши (Invitrogen), разбавленное в 500 раз в PBS, содержащем 0,1% FBS, и затем оставляли стоять на льду на 1 час. После промывки PBS измеряли интенсивность флуоресценции, используя FACS caliber (Becton, Dickinson and Company). Тем временем осуществляли операции, сходные с указанными выше, используя сыворотку мыши Balb/c 6-недельного возраста, которую не обрабатывали антителами и которая была разбавлена в 500 раз средой для культивирования гибридом, получая таким образом контрольный образец. В результате были отобраны три моноклональных антитела (моноклональные антитела №1, №2 и №3), которые давали более высокую интенсивность флуоресценции, чем в контроле, а значит, которые взаимодействовали с клеточными поверхностями раковых клеток молочной железы.

Пример 4

Характеристика отобранных антител

(1) Клонирование гена варибельной области моноклонального анти-CAPRIN-1-антитела мыши

мРНК экстрагировали из каждой линии клеток гибридомы, продуцирующей одно из трех моноклональных антител, отобранных, как описано в примере 3. Осуществляли способ ОТ-ПЦР с использованием праймеров, специфичных для полученной из FR1 мыши последовательности и полученной из FR4 мыши последовательности и получили гены варибельных областей тяжелой цепи (VH) и гены варибельных областей легкой цепи (VL) для всех моноклональных анти-CAPRIN-1-антител. Для определения последовательности такие гены клонировали в векторе pCR2.1 (Invitrogen).

(2) ОТ-ПЦР

мРНК получали из 10^6 клеток каждой линии клеток гибридом, используя набор для микроочистки мРНК (GE HealthCare). Полученную таким образом мРНК обратно транскрибировали и затем синтезировали кДНК, используя набор для синтеза первой нити SuperScriptII (Invitrogen). Указанный способ осуществляли согласно протоколам, прилагаемым к каждому набору.

Аmplification генов антител осуществляли способом ПЦР, используя полученную таким способом кДНК. Чтобы получить ген VH-области, использовали праймер (SEQ ID NO: 54), специфичный к последовательности FR1 тяжелой цепи мыши, и праймер (SEQ ID NO: 55), специфичный к последовательности FR4 тяжелой цепи мыши. Кроме того, чтобы получить ген VL-области, использовали праймер (SEQ ID NO: 56), специфичный к последовательности FR1 легкой цепи мыши, и праймер (SEQ ID NO: 57), специфичный к FR4 легкой цепи мыши. Указанные праймеры сконструированы, как описано в публикации Jones, S. T. and Bending, M. M. Bio/Technology 9, 88-89 (1991). Для ПЦР использовали Ex-taq (Takara Bio Inc.). Образец кДНК добавляли к 5 мкл 10×EX Taq-буфера, 4 мкл смеси dNTP (2,5 mM), праймерам (1,0 мкМ) (по 2 мкл каждого) и 0,25 мкл Ex Taq (5 единиц/мкл) и затем общий объем доводили стерильной водой до 50 мкл. ПЦР осуществляли в следующих условиях: 2 минутная обработка при 94°C с последующими 30 циклами: 1 минута денатурации при 94°C, 30 секунд отжига при 58°C и 1 минута реакции элонгации при 72°C.

(3) Клонирование

Каждый из полученных таким образом продуктов ПЦР подвергали электрофорезу в агарозном геле и вырезали полосы ДНК VH-области и VL-области. Фрагменты ДНК очищали, используя набор для очистки из геля QIAquick (QIAGEN) согласно прилагаемым протоколам. Очищенную ДНК клонировали в векторе PCR2.1, используя набор для клонирования TA (Invitrogen). Лигированным вектором трансформировали компетентные клетки DH5a (TOYOBO) обычным способом. 10 клонов каждого трансформанта культивировали в течение ночи в среде (100 мкг/мл ампициллина) при 37°C и затем очищали плазмидную ДНК, используя набор Qiaspin Miniprep (QIAGEN).

(4) Определение последовательности

Последовательности генов VH-области и VL-области в каждой плазмиде, полученной как описано выше, анализировали, используя прямой праймер M13 (SEQ ID NO: 58) и обратный праймер M13 (SEQ ID NO: 59) на флуоресцентном секвенаторе (секвенатор ДНК 3130XL; ABI), используя набор для секвенирования Big Dye Terminator Ver3.1 Cycle (ABI) согласно прилагаемым протоколам. В результате определили последовательности каждого гена. Последовательности в 10 клонах были идентичными.

Полученные таким образом последовательности генов, кодирующие варибельные области тяжелой цепи моноклональных антител, показаны в виде SEQ ID NO: 52, 70 и 68, и соответствующие им аминокислотные последовательности показаны в виде SEQ

ID NO: 43, 47 и 51; и последовательности генов, кодирующие переменные области легкой цепи, показаны в виде SEQ ID NO: 53 и 69, и соответствующим им аминокислотные последовательности показаны в виде SEQ ID NO: 51 и 67. В частности, было обнаружено, что моноклональное антитело №1 содержит переменную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 43 и переменную область легкой цепи SEQ ID NO: 51, и моноклональное антитело №2 содержит переменную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 47 и переменную область легкой цепи SEQ ID NO: 51, и моноклональное антитело №3 содержит переменную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 63 и переменную область легкой цепи SEQ ID NO: 67.

Пример 5. Идентификация эпитопов CAPRIN-1, узнаваемых моноклональными анти-CAPRIN-1-антителами №1, №2 и №3

С использованием моноклональных анти-CAPRIN-1-антител №1, №2 и №3 (полученных, как описано в примере 3), реактивных по отношению к поверхности раковых клеток, идентифицировали области эпитопов CAPRIN-1, узнаваемые антителами.

Синтезировали 93 выбранных для исследования пептида, каждый из которых содержит 12-16 аминокислот аминокислотной последовательности белка CAPRIN-1 человека, и затем каждый пептид растворяли в ДМСО в концентрации 1 мг/мл. Каждый пептид растворяли в 0,1 М натрий-карбонатном буфере (pH 9,6) в концентрации 30 мкг/мл, добавляли в 96-луночный планшет (Nunc, № продукта 436006) по 100 мкл на лунку и затем оставляли стоять в течение ночи при 4°C. Раствор удаляли, добавляли 10 мМ этаноламин/0,1 М натрий-карбонатный буфер (pH 9,6) по 200 мкл на лунку и затем полученный планшет оставляли стоять при комнатной температуре на 1 час. Раствор удаляли и затем планшет дважды промывали PBS, содержащим 0,5% твин 20 (PBST), получая таким образом планшет на который был иммобилизован каждый из пептидов.

Надосадов культуры клеток, содержащий мышинные моноклональные антитела (№1, №2 и №3), полученные как описано в примере 3, добавляли по 50 мкл на лунку и затем встряхивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор удаляли с последующими тремя промывками PBST. Затем к мышинным моноклональным антителам добавляли раствор второго антитела, приготовленный разведением HRP-меченого антитела против IgG мыши (Invitrogen) в 3000-4000 раз в PBST (50 мкл каждого). Раствор удаляли с последующими шестью промывками PBST.

В лунки добавляли по 100 мкл раствора субстрата TMB (Thermo) и затем оставляли стоять на 15-30 минут для цветной реакции. После развития окраски в лунки добавляли по 100 мкл 1N серной кислоты, чтобы остановить реакцию, и затем измеряли оптическую плотность при 450 нм и 595 нм, используя абсорбционный спектрометр. В результате полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37, идентифицировали как неполную последовательность CAPRIN-1, узнаваемую двумя моноклональными анти-CAPRIN-1-антителами №1, №2 и №3.

Таким образом, выявлено, что полипептид SEQ ID NO: 37 содержит области эпитопов для моноклональных анти-CAPRIN-1-антител №1, №2 и №3.

Пример 6. Экспрессия CAPRIN-1 на поверхности различных раковых клеток, исследуемая с использованием анти-CAPRIN-1-антител № 1, № 2 и № 3

Затем 7 линий раковых клеток молочной железы (MDA-MB-157, T47D, MRK-nu-1, MDA-MB-231V, BT20, SK-BR-3 и DA-MB-231T), в случае которых наблюдали экспрессию гена CAPRIN-1, и 3 других линии раковых клеток молочной железы (MDA-MB-231C, MCF-7 и ZR75-1), 5 линий клеток глиомы (T98G, SNB19, U251, U87MG и U373), 4 линии раковых клеток почек (Caki-1, Caki-2, A498 и ACHN), 2 линии раковых клеток желудка

(MKN28 и MKN45), 5 линий раковых клеток прямой и ободочной кишки (HT29, LoVo, Caco2, SW480 и HCT116), 3 линии раковых клеток легкого (A549, QG56 и PC8), 4 линии лейкозных клеток (AML5, Namalwa, BDCM, RPI1788), одну линию раковых клеток шейки матки (SW756), одну линию раковых клеток мочевого пузыря (T24), одну линию раковых клеток пищевода (KYSE180) и одну линию клеток лимфомы (Ramos) исследовали в отношении экспрессии белка CAPRIN-1 на поверхности клеток каждой линии клеток, используя надосадки культуры, содержащие антитела №1, №2 и №3, полученные как описано в примере 3. 10^6 клеток каждой линии клеток центрифугировали в микроцентрифужной пробирке объемом 1,5 мл. Каждый надосадок культуры клеток (100 мкл), содержащий антитела №1, №2 или №3, добавляли и затем оставляли стоять на льду в течение 1 часа. После промывки PBS добавляли ФИТЦ-меченое антитело козы против IgG (H+L) мыши (SouthernBiotech), разбавленное в 500 раз в PBS, содержащем 0,1% FBS, и затем полученную смесь оставляли стоять на льду в течение 1 часа. После промывки PBS измеряли интенсивность флуоресценции, используя FACS Calibur (Becton, Dickinson and Company). При этом образец, подвергаемый взаимодействию только со вторым антителом, использовали в качестве негативного контроля. В результате, клетки, к которым были добавлены антитела №1, №2 и №3, имели интенсивность флуоресценции выше на 20% или больше, чем в случае негативного контроля. Полученные результаты показали, что белок CAPRIN-1 экспрессировался на поверхности клеточной мембраны указанных выше линий раковых клеток человека. Усиление указанной выше интенсивности флуоресценции в процентах выражали в виде увеличения в процентах средней интенсивности флуоресценции (уровень MFI) в каждом типе клеток и вычисляли по следующей формуле.

Увеличение средней интенсивности флуоресценции в процентах (усиление интенсивности флуоресценции в процентах) (%) = ((уровень MFI клеток, подвергнутых взаимодействию с антителом против CAPRIN-1 человека) - (уровень MFI в контроле)) / (уровень MFI в контроле) × 100.

Пример 7. Противоопухолевое действие (ADCC-активность и CDC-активность) анти-CAPRIN-1-антител на раковые клетки

Могут ли анти-CAPRIN-1-антитела повреждать раковые клетки, экспрессирующие CAPRIN-1, сначала исследовали посредством измерения ADCC-активности. Оценку осуществляли, используя поликлональные антитела против пептида, происходящего из CAPRIN-1 человека (SEQ ID NO: 37), полученного, как описано в примере 1. 10^6 клеток линии раковых клеток молочной железы человека MDA-MB-157, в случае которой была подтверждена экспрессия CAPRIN-1, собирали в центрифужную пробирку объемом 50 мл, добавляли 100 микрокюри хрома-51 и затем осуществляли инкубацию при 37°C в течение 2 часов. Затем полученный материал три раза промывали средой RPMI1640, содержащей 10% фетальной сыворотки телят. Клетки добавляли в 96-луночный планшет с V-образным дном по 10^3 клеток на лунку. В лунки добавляли 1 мкг поликлональных антител против указанного выше пептида, полученного из CAPRIN-1 человека, и затем добавляли лимфоциты (2×10^5 в каждую), выделенные из периферической крови кролика, с последующим 4-часовым культивированием при 37°C в условиях 5% CO₂. После культивирования измеряли количество хрома (Cr)-51, высвобождаемого из поврежденных раковых клеток в надосадок культуры, таким образом вычисляя ADCC-активность поликлональных антител против пептида, полученного из CAPRIN-1 человека. В результате наблюдали 17,8% цитотоксическую активность, направленную против MDA-MB-157 (см. фиг. 2). С другой стороны, когда

сходный способ осуществляли, используя контрольное антитело (пример 1 (5)), полученное из периферической крови кролика, не иммунизированного антигеном, и когда не добавляли антитела, активности почти не наблюдали (см. фиг. 2). Таким образом, показано, что анти-CAPRIN-1-антитело может повреждать раковые клетки, экспрессирующие CAPRIN-1, благодаря ADCC-активности.

В данном случае цитотоксическую активность определяли в виде цитотоксической активности, направленной против линии раковых клеток. В частности, как описано выше, результаты получали при смешивании анти-CAPRIN-1-антитела, применяемого в настоящем изобретении, лимфоцитов кролика и 10^3 клеток каждой линии раковых клеток, которые включали хром-51, культивировании клеток в течение 4 часов, измерении количества хрома-51, высвобождаемого в среду после культивирования, и затем вычислении цитотоксической активности, направленной против линии раковых клеток по следующей формуле.

Формула: цитотоксическая активность (%) = (количество хрома-51, высвобождаемого из раковых клеток при добавлении анти-CAPRIN-1-антитела и лимфоцитов кролика) / (количество хрома-51, высвобождаемого из клеток-мишеней, к которым была добавлена 1N хлористоводородная кислота) $\times 100$.

Затем мышинные моноклональные анти-CAPRIN-1-антитела №1, №2 и №3 (полученные, как описано в примере 3) оценивали в отношении их цитотоксической активности против раковых клеток. Надосадов каждой из культур клеток, продуцирующих антитела №1, №2 или №3, очищали, используя колонку с белок-A-сефарозой FF Hitrap (GE HealthCare), буфер заменяли на PBS(-) и затем фильтровали, используя фильтр 0,22 мкм (Millipore).

Полученные вещества использовали в качестве антител для измерения активности. 10^6 клеток линии раковых клеток молочной железы человека MDA-MB-157 собирали в центрифужную пробирку объемом 50 мл, добавляли 100 микрокури хрома-51 и затем осуществляли инкубацию при 37°C в течение 2 часов. Затем полученный материал три раза промывали средой RPMI1640, содержащей 10% FBS. Клетки добавляли в 96-

луночный планшет с V-образным дном по 10^3 клеток на лунку для использования в качестве клеток-мишеней. К клеткам добавляли очищенные как описано выше антитела

(1 мкг каждого). Затем добавляли 5×10^4 клеток спленоцитов мыши, выделенных из селезенки мышей BALB/C 6-недельного возраста (Japan SLC Inc.) согласно обычному способу и затем культивировали в течение 4 часов при 37°C в условиях 5% CO₂. После

культивирования измеряли количество хрома-51, высвобождаемого из поврежденных опухолевых клеток в надосадов культуры, и вычисляли цитотоксическую активность для каждого анти-CAPRIN-1-антитела, направленную против раковых клеток. В качестве негативных контрольных образцов использовали образец, полученный добавлением PBS вместо антител, и образец, полученный добавлением антитела для контроля изотипа

вместе исследуемых антител. В результате антитела №1, №2 и №3 проявляли более чем 26% цитотоксическую активность против MDA-MB-157. Напротив, активность в образце, полученном добавлением PBS в качестве негативного контроля, и активность в образце, полученном добавлением антитела для контроля изотипа в качестве негативного контроля, составляли 2,0% и 2,8%, соответственно. Подобным образом, антитела №1,

№2 и №3 исследовали в отношении их цитотоксической активности, направленной против других раковых клеток, включая линии клеток глиомы T98G и U373, линии раковых клеток легкого A549 и QG56, линии раковых клеток почек Saki-1 и ACHN, линию раковых клеток шейки матки SW756, линию раковых клеток мочевого пузыря T24, линию раковых клеток пищевода KYSE180, линии раковых клеток желудка MKN28

и MKN45, линию раковых клеток прямой и ободочной кишки SW480, линию лейкозных клеток AML5 и линию клеток лимфомы Ramos. В результате антитело №1 проявляло активность 11,2% против T98G (2,5% в случае изотипического контроля), 13,3% против U373 (4,3% в случае изотипического контроля), 20,8% против A549 (4,5% в случае изотипического контроля), 21,3% против QG56 (5,3% в случае изотипического контроля), 15,9% против Saki-1 (4,5% в случае изотипического контроля), 14,7% против ACHN (3,8% в случае изотипического контроля), 13,5% против SW756 (5,1% в случае изотипического контроля), 11,6% против T24 (3,8% в случае изотипического контроля), 16,2% против KYSE180 (3,7% в случае изотипического контроля), 12,8% против MKN28 (4,2% в случае изотипического контроля), 13,4% против MKN45 (4,6% в случае изотипического контроля), 12,4% против SW480 (6,4% в случае изотипического контроля), 10,3% против AML5 (4,7% в случае изотипического контроля) и 7,8% против Ramos (2,6% в случае изотипического контроля). Антитела №2 и №3 также показали сходные результаты. Указанные выше результаты продемонстрировали, что полученные таким образом анти-CAPRIN-1-антитела №1, №2 и №3 повреждают раковые клетки, экспрессирующие CAPRIN-1, посредством ADCC-активности.

Указанные выше результаты продемонстрировали, что полученные таким образом мышинные моноклональные анти-CAPRIN-1-антитела №1, №2 и №3 повреждают раковые клетки, экспрессирующие CAPRIN-1, посредством ADCC-активности.

В данном случае цитотоксическую активность определяли в виде цитотоксической активности против линии раковых клеток. В частности, как описано выше, результат получали смешиванием анти-CAPRIN-1-антитела, используемого в настоящем изобретении, спленоцитов мыши и 10^3 клеток каждой линии раковых клеток, которые включали хром-51, культивированием клеток в течение 4 часов, измерением количества хрома-51, высвобождаемого в среду после культивирования, и затем вычислением цитотоксической активности, направленной против линии раковых клеток, по следующей формуле.

Формула: цитотоксическая активность (%) = (количество хрома-51, высвобождаемого из раковых клеток при добавлении анти-CAPRIN-1-антитела и спленоцитов мыши) / (количество хрома-51, высвобождаемого из клеток-мишеней, к которым была добавлена 1N хлористоводородная кислота) $\times 100$.

Затем полученные мышинные моноклональные анти-CAPRIN-1-антитела №1 и №2 оценивали в отношении их цитотоксической активности (CDC-активности) против раковых клеток. Кровь, собранную у кролика, добавляли в пробирку Эппендорф, оставляли стоять при комнатной температуре на 60 минут и затем подвергали 5-минутному центрифугированию при 3000 об./мин. Таким образом получали сыворотку для измерения CDC-активности. 10^5 клеток линии раковых клеток молочной железы человека MDA-MB-231 V собирали в центрифужной пробирке объемом 50 мл, добавляли 100 микрокюри хрома-51 и затем инкубировали при 37°C в течение 2 часов. Полученный материал три раза промывали средой RPMI, содержащей 10% FBS. Затем клетки суспендировали в среде RPMI, содержащей полученную, как описано выше сыворотку кролика (50%), и затем добавляли в 96-луночный планшет с V-образным дном по 10^3 клеток на лунку. К клеткам добавляли 1 мкг каждого из мышинных моноклональных антител №1 и №2 и затем клетки культивировали в течение 4 часов при 37°C в условиях 5% CO₂. После культивирования измеряли количество хрома-51, высвобождаемого из поврежденных опухолевых клеток в надосадов культуры, и затем вычисляли CDC-активность каждого антитела, направленную против MDA-MB-231 V. В результате, оба

антитела №1 и №2 проявляли более чем 21% CDC-активность. Также не наблюдали цитотоксической активности в группе негативного контроля, в которой не добавляли антитела. Следовательно, было обнаружено, что антитела №1 и №2 могут повреждать опухолевые клетки, экспрессирующие CAPRIN-1, также посредством CDC-активности.

В данном случае цитотоксическую активность определяли в виде цитотоксической активности против линии раковых клеток. В частности, как описано выше, результат получали смешиванием анти-CAPRIN-антитела, применяемого в настоящем изобретении, сыворотки и 10^3 клеток каждой линии раковых клеток, которые включали хром-51, культивирования клеток в течение 4 часов, измерением количества хрома-51, высвобождаемого в среду после культивирования, и затем вычислением цитотоксической активности, направленной против линии раковых клеток, по следующей формуле *.

* Формула: цитотоксическая активность (%) = (количество хрома-51, высвобождаемого из раковых клеток при добавлении анти-CAPRIN-1-антитела и сыворотки) / (количество хрома-51, высвобождаемого из клеток-мишеней, к которым была добавлена 1N хлористоводородная кислота) $\times 100$.

Затем полученные таким образом мышинные моноклональные анти-CAPRIN-1-антитела №1 и №2 оценивали в отношении их противоопухолевых эффектов *in vivo* у мышей, несущих опухоли. Антитела, используемые в данном случае, получали очисткой на колонке надосадка культуры каждой линии клеток, продуцирующих антитела №1 или №2, таким же способом, как способ, описанный выше.

Противоопухолевые эффекты антител №1 и №2 исследовали, используя мышей, несущих опухоли, которым трансплантировали полученную от мышей линию раковых клеток, экспрессирующих CAPRIN-1. Клетки 4T1 (приобретенные из ATCC) трансплантировали подкожно в область спины 30 мышам Balb/c (Japan SLC Inc.) по 5×10^5 клеток/мышь. Опухолям давали возможность расти до достижения размера примерно 5 мм в диаметре. Каждое из антител №1 и №2 вводили внутрибрюшинно 20 мышам, несущим опухоли, из 30 мышей, несущих опухоли, в количестве 200 мкг (200 мкл)/мышь (каждое антитело вводили 10 мышам). Затем такое же количество антитела вводили внутрибрюшинно каждой несущей опухоль мышши 3 раза в течение 2 дней. Размер опухолей измеряли каждый день и определяли противоопухолевые эффекты путем наблюдения. Тем временем в качестве контрольной группы вводили PBS (-) вместо антител остальным 10 несущим опухоли мышам. Размер опухолей вычисляли в виде объема, используя формулу: длина по основной оси $\times$ длина по малой оси $\times$ длина по малой оси $\times 0,5$.

В результате наблюдения противоопухолевых эффектов в исследуемой группе, в которой вводили мышинные моноклональные анти-CAPRIN-1-антитела №1 и №2, обнаружили, что происходила почти полная регрессия опухолей до 16 дня после введения антител. С другой стороны, в контрольной группе, в которой вводили PBS(-), обнаружили, что опухоли увеличились примерно на 820% на 12 день. Полученные результаты продемонстрировали, что полученные мышинные моноклональные антитела против CAPRIN-1 человека №1 и №2 оказывают сильное противоопухолевое действие *in vivo* на раковые клетки, экспрессирующие CAPRIN-1.

Промышленная применимость

Антитела согласно настоящему изобретению применимы для лечения и/или профилактики рака.

Все публикации, патенты и заявки на выдачу патентов, цитированные в настоящем описании, включены в настоящую публикацию в виде ссылки в полном объеме.

Свободный текст списка последовательностей

SEQ ID NO: 31: праймер T3
 SEQ ID NO: 32: праймер T7
 SEQ ID NO: 33 и 34: праймеры
 SEQ ID NO: 35 и 36: GAPDH-праймеры.
 5 SEQ ID NO: 38 и 39: праймеры.

Формула изобретения

1. Лекарственное средство для лечения или профилактики CAPRIN-1 экспрессирующего рака, содержащее антитело в качестве активного ингредиента, где
 10 указанное антитело обладает иммунологической реактивностью по отношению к неполному полипептиду CAPRIN-1 и специфически связывается с белком CAPRIN-1, при этом CAPRIN-1 представлен любой из последовательностей SEQ ID NO: 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26 и 28, и при этом неполный полипептид состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 37, и где антитело обладает
 15 цитотоксической активностью, направленной против раковой клетки, экспрессирующей белок CAPRIN-1.

2. Лекарственное средство по п. 1, в котором раковым заболеванием является рак молочной железы, опухоль головного мозга, лейкоз, лимфома, рак легкого, мастоцитомы, рак почек, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак
 20 желудка или рак прямой и ободочной кишки.

3. Лекарственное средство по п. 1, в котором антитело является моноклональным антителом или поликлональным антителом.

4. Лекарственное средство по любому из пп. 1-3, в котором антитело представляет собой антитело человека, гуманизированное антитело, химерное антитело,
 25 одноцепочечное антитело или биспецифичное антитело.

5. Антитело, которое специфически связывается с белком CAPRIN-1 и обладает иммунологической реактивностью по отношению к неполному полипептиду CAPRIN-1, представленному любой из последовательностей SEQ ID NO: 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26 и 28, где неполный полипептид состоит из аминокислотной
 30 последовательности, представленной в SEQ ID NO: 37, где антитело обладает цитотоксической активностью, направленной против раковой клетки, экспрессирующей белок CAPRIN-1, где указанное антитело получено путем иммунизации животного указанным полипептидом.

6. Антитело, которое содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую
 35 CDR1, CDR2 и CDR3, состоящие из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 40, 41 и 42 соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, состоящие из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 48, 49 и 50 соответственно, и обладает иммунологической реактивностью по отношению к белку CAPRIN-1.

7. Антитело, которое содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую
 40 CDR1, CDR2 и CDR3, состоящие из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 44, 45 и 46 соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, состоящие из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 48, 49 и 50 соответственно, и обладает иммунологической реактивностью по отношению к
 45 белку CAPRIN-1.

8. Антитело, которое содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую CDR1, CDR2 и CDR3, состоящие из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 60, 61 и 62 соответственно, и переменную область легкой цепи, содержащую CDR1,

CDR2 и CDR3, состоящие из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 64, 65 и 66 соответственно, и обладает иммунологической реактивностью по отношению к белку CAPRIN-1.

9. Антитело по любому из пп. 5-8, которое представляет собой антитело человека, гуманизированные антитело, химерное антитело, одноцепочечное антитело или биспецифичное антитело.

10. Лекарственное средство для лечения или профилактики CAPRIN-1 экспрессирующего рака, содержащее антитело по любому из пп. 5-9 в качестве активного ингредиента.

11. Лекарственное средство п. 10, в котором раком является рак молочной железы, опухоль головного мозга, лейкоз, лимфома, рак легкого, мастоцитомы, рак почек, рак шейки матки, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак желудка или рак прямой и ободочной кишки.

12. Лекарственное средство для лечения или профилактики CAPRIN-1 экспрессирующего рака, содержащее комбинацию (i) лекарственного средства любому из пп. 1-4 или лекарственного средства по п. 10 или 11 и (ii) лекарственного средства, содержащего противоопухолевое средство.

13. Способ лечения или профилактики CAPRIN-1 экспрессирующего рака, включающий в себя введение субъекту антитела по любому из пп. 5-9 или лекарственного средства по любому из пп. 1-4, 10 и 11.

14. Способ лечения или профилактики CAPRIN-1 экспрессирующего рака, включающий введение субъекту (i) лекарственного средства по любому из пп. 1-4 или лекарственного средства по п. 10 или 11 и (ii) лекарственного средства, содержащего противоопухолевое средство.

15. Моноклональное антитело, которое специфически связывается с белком CAPRIN-1 и обладает иммунологической реактивностью по отношению к неполному полипептиду CAPRIN-1, представленному любой из последовательностей SEQ ID NO: 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26 и 28, где неполный полипептид состоит из аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 37, где антитело обладает цитотоксической активностью, направленной против раковой клетки, экспрессирующей белок CAPRIN-1, где указанное антитело получено путем иммунизации животного указанным полипептидом.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Toray Industries, Inc.
 <120> ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И/ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА
 <130> PH-4603-PCT
 <160> 70
 <150> JP 2010-023453
 <151> 2010-02-04
 <150> JP 2010-183161
 <151> 2010-08-18
 <170> PatentIn version 3.1
 <210> 1
 <211> 5562
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
 <222> (190)..(2319)
 <223>
 <400> 1
 cagagggctg ctggctggct aagtcctccc cgctcccggc tctcgctca ctaggagcgg 60
 ctctcggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgcca cggagcgcgc gacactgccc 120
 ggaagggacc gccacccttg cccctcagc tgccactcg tgatttccag cggcctccgc 180
 gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg 231
 Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser
 1 5 10
 tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcc gcg 279
 Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala
 15 20 25 30
 gga gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tct cag cac ccc gca acc ggc acc 327
 Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr
 35 40 45
 ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg atc gac 375
 Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp
 50 55 60
 aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac 423
 Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr
 65 70 75
 cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat 471
 Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp
 80 85 90
 gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa 519
 Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys
 95 100 105 110
 gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca 567

Glu	Leu	Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr		
				115					120					125			
ata	aag	aag	aca	gca	cgt	cgg	gag	cag	ctt	atg	aga	gaa	gaa	gct	gaa	615	
Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu		
			130					135					140				
cag	aaa	cgt	tta	aaa	act	gta	ctt	gag	cta	cag	tat	gtt	ttg	gac	aaa	663	
Gln	Lys		Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys		
		145					150					155					
ttg	gga	gat	gat	gaa	gtg	cgg	act	gac	ctg	aaa	caa	ggt	ttg	aat	gga	711	
Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly		
	160					165					170						
gtg	cca	ata	ttg	tcc	gaa	gag	gag	ttg	tca	ttg	ttg	gat	gaa	ttc	tat	759	
Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr		
	175				180				185						190		
aag	cta	gta	gac	cct	gaa	cgg	gac	atg	agc	ttg	agg	ttg	aat	gaa	cag	807	
Lys	Leu	Val	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln		
			195					200					205				
tat	gaa	cat	gcc	tcc	att	cac	ctg	tgg	gac	ctg	ctg	gaa	ggg	aag	gaa	855	
Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu		
			210				215						220				
aaa	cct	gta	tgt	gga	acc	acc	tat	aaa	gtt	cta	aag	gaa	att	gtt	gag	903	
Lys	Pro	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Val	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu		
		225					230					235					
cgt	gtt	ttt	cag	tca	aac	tac	ttt	gac	agc	acc	cac	aac	cac	cag	aat	951	
Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn		
	240				245						250						
ggg	ctg	tgt	gag	gaa	gaa	gag	gca	gcc	tca	gca	cct	gca	gtt	gaa	gac	999	
Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Ala	Val	Glu	Asp		
	255			260				265						270			
cag	gta	cct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gca	gaa	gag	tac	act	gag	caa	1047	
Gln	Val	Pro	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln		
			275					280					285				
agt	gaa	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat	aga	cag	ttc	atg	gca	gaa	1095	
Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu		
		290						295				300					
aca	cag	ttc	acc	agt	ggt	gaa	aag	gag	cag	gta	gat	gag	tgg	aca	gtt	1143	
Thr	Gln	Phe	Thr	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val		
		305					310					315					
gaa	acg	gtt	gag	gtg	gta	aat	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	gca	1191	
Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Pro	Gln	Pro	Gln	Ala		
	320				325						330						
tcc	cct	tca	gta	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	gca	1239	
Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala		
	335			340						345				350			
gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gta	caa	gac	ctt	atg	gca	caa	atg	1287	
Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met		
			355					360					365				
cag	ggt	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ctg	gat	ttt	gaa	aat	1335	

Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn	
370 375 380	
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca	1383
Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr	
385 390 395	
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa	1431
Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu	
400 405 410	
tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca	1479
Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr	
415 420 425 430	
cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa	1527
Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln	
435 440 445	
ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa	1575
Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu	
450 455 460	
cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act	1623
Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr	
465 470 475	
aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag	1671
Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln	
480 485 490	
gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca	1719
Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala	
495 500 505 510	
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt	1767
Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val	
515 520 525	
cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag	1815
Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln	
530 535 540	
gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa	1863
Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln	
545 550 555	
aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat	1911
Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His	
560 565 570	
ggc tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct	1959
Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro	
575 580 585 590	
cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat	2007
Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn	
595 600 605	
agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg	2055
Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met	
610 615 620	
aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt	2103

Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly	
625 630 635	
tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct	2151
Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser	
640 645 650	
cag ttc agt gct ccc cgg gat tac tct ggc tat caa cgg gat gga tat	2199
Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr	
655 660 665 670	
cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc	2247
Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala	
675 680 685	
cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa	2295
Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln	
690 695 700	
atg aac act cag caa gtg aat taa tctgattcac aggattatgt ttaatcgcca	2349
Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
705	
aaaaacacact ggccagtgtta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct	2409
cccttttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat	2469
tgtcagcttt ctattacctg gatatggaag gaaactatgt ttactctgca tgttctgtcc	2529
taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctcagattcc tcacccttgc ttaggagtaa	2589
aacaatatac ttacaggggt gataataatc tccatagtta tttgaagtgg cttgaaaaag	2649
gcaagattga cttttatgac attggataaa atctacaaat cagccctcga gttattcaat	2709
gataactgac aaactaaatt atttccctag aaaggaagat gaaaggagtg gagtgtggtt	2769
tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cagttaaatt ggagcactga acgttcagat	2829
gcataccaaa ttatgcatgg gtcctaataca cacatataag gctggctacc agctttgaca	2889
cagcactggt catctggcca aacaactgtg gttaaaaaaca catgtaaaat gctttttaac	2949
agctgatact gtataagaca aagccaagat gcaaaattag gctttgattg gcactttttg	3009
aaaaatatgc aacaaatatg ggatgtaatc cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa	3069
tatttagata cttttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat	3129
tgggtactatc tatcattcct tatgacatgt acattgtctg tcactaatcc ttggattttg	3189
ctgtattgtc acctaaattg gtacaggtac tgatgaaaat ctctagtgga taatcataac	3249
actctcggtc acatgttttt ccttcagctt gaaagctttt ttttaaaagg aaaagatacc	3309
aatgacctgc tgctaccacc cttttcaatt gctatctttt gaaaggcacc agtatgtggt	3369
ttagattgat ttccctgttt cagggaaatc acggacagta gtttcagttc tgatggtata	3429
agcaaaaacaa ataaaaagtt tataaaagtt gtatcttgaa acactggtgt tcaacagcta	3489
gcagcttatg tgattcacc catgccacgt tagtgtcaca aattttatgg tttatctcca	3549
gcaacatttc tctagtactt gcacttatta tottttgtct aatttaacct taactgaatt	3609

ctccgtttct cctggaggca tttatatcca gtgataattc cttcccttag atgcataggg 3669
 agagtctcta aatttgatgg aaatggacac ttgagtagtg acttagcctt atgtactctg 3729
 ttggaatttg tgctagcagt ttgagcacta gttctgtgtg cctaggaagt taatgtgtct 3789
 tattgtctca ttctgacttc atggagaatt aatcccacct ttaagcaaag gctactaagt 3849
 taatgggtatt ttctgtgcag aaattaaatt ttatttttcag catttagccc aggaattctt 3909
 ccagtaggtg ctcagctatt taaaaacaaa actattctca aacattcatc attagacaac 3969
 tggagttttt gctgggtttg taacctacca aaatggatag gctgttgaac attccacatt 4029
 caaaagtttt gtaggggtgg gggaaatggg ggatcttcaa tgtttatttt aaaataaaat 4089
 aaaataagtt cttgactttt ctcagtgtgt gttgtggtac atcatatttg aagggttaac 4149
 ctgttacttt ggcaaatgag tatttttttg ctagcacctc cccttgctgt ctttaaatga 4209
 catctgcctg ggatgtacca caaccatatg ttacctgtat cttaggggaa tggataaaat 4269
 atttgtggtt tactgggtaa tccctagatg atgtatgctt gcagtcctat ataaaactaa 4329
 atttgcctat tgtgtagaaa ataatttcat gacatttaca atcaggactg aagtaagtgc 4389
 ttcacacagt gacctctgaa tcagtttcag agaagggatg ggggagaaaa tgccttctag 4449
 gttttgaact tctatgcatt agtgcagatg ttgtgaatgt gtaaagggtg tcatagtttg 4509
 actgtttcta tgtatgtttt ttcaaagaat tgttcctttt tttgaactat aatttttctt 4569
 tttttggta ttttaccatc acagtttaaa tgtatatctt ttatgtctct actcagacca 4629
 tatttttaaa ggggtgcctc attatggggc agagaacttt tcaataagtc tcattaagat 4689
 ctgaatcttg gttctaagca ttctgtataa tatgtgattg cttgtcctag ctgcagaagg 4749
 ccttttgttt ggtcaaatgc atatttttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg 4809
 tcaactgtagc ctcttggtgt agcaagctca cataaaaaat acttttgtat atgcataata 4869
 taaatcatct catgtggata tgaaacttct tttttaaaac ttaaaaagggt agaattgtat 4929
 tgattacctt gattagggca gttttatttc cagatcctaa taattcctaa aaaatatgga 4989
 aaagtttttt ttcaatcatt gtacctgat attaaaacaa atatccttta agtatttcta 5049
 atcagtttagc ttctacagtt cttttgtctc cttttatatg cagctcttac gtgggagact 5109
 tttccactta aaggagacat agaatgtgtg cttattctca gaaggttcat taactgaggt 5169
 gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttcctaagtg ttttaggaca tttgttcatt 5229
 atattttccg tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgccgaa ttcaaaccct 5289
 tcattttatg tttaagctcc tgaatctgca ttccacttgg gttgttttta agcattctaa 5349
 atttttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tgcccttgat cttgtccttt 5409
 ttatggagtt aacggggagg aagacccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggctca 5469
 ttttcatacc tttttccatt ttgaatccta caaaaatact gcaaaagact agtgaatggt 5529

taaaattaca ctagattaa taatatgaaa gtc

5562

<210> 2
 <211> 709
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens
 <400> 2

Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Ser	His	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Ser	Gly	
1				5					10				15			
Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	
				20				25					30			
Gly	Ala	Ala	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	His	Pro	Ala	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	
	35						40					45				
Val	Gln	Thr	Glu	Ala	Met	Lys	Gln	Ile	Leu	Gly	Val	Ile	Asp	Lys	Lys	
	50					55					60					
Leu	Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	Tyr	Gln	Glu	
65					70					75					80	
Arg	Met	Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	Asp	Ala	Val	
				85					90					95		
Ser	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Leu	
			100					105					110			
Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	
	115						120					125				
Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	
	130					135					140					
Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	
145					150					155					160	
Asp	Asp	Glu	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly	Val	Pro	
				165					170					175		
Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	
			180					185					190			
Val	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	
		195					200					205				

His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro
 210 215 220
 Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val
 225 230 235 240
 Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu
 245 250 255
 Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp Gln Val
 260 265 270
 Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu
 275 280 285
 Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln
 290 295 300
 Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr
 305 310 315 320
 Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro
 325 330 335
 Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro
 340 345 350
 Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly
 355 360 365
 Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr
 370 375 380
 Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn
 385 390 395 400
 Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg
 405 410 415
 Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val
 420 425 430
 Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu
 435 440 445
 Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile
 450 455 460

8

Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala
 465 470 475 480

Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly
 485 490 495

Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro
 500 505 510

Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro
 515 520 525

Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser
 530 535 540

Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu
 545 550 555 560

Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser
 565 570 575

Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln
 580 585 590

Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg
 595 600 605

Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly
 610 615 620

Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg
 625 630 635 640

Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe
 645 650 655

Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln
 660 665 670

Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg
 675 680 685

Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn
 690 695 700

Thr Gln Gln Val Asn
 705

<210> 3
 <211> 3553
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
 <222> (190)..(2274)
 <223>

<400> 3
 cagagggctg ctggctggct aagtcctccc cgctcccggc tctcgctca ctaggagcgg 60
 ctctcgggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgcccga cggagcgcgc gacactgccc 120
 ggaagggacc gccacccttg cccctcagc tgcccactcg tgatttcag cggcctccgc 180
 gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg 231
 Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser
 1 5 10
 tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcc gcg 279
 Ser Gly Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala
 15 20 25 30
 gga gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tct cag cac ccc gca acc ggc acc 327
 Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr
 35 40 45
 ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg atc gac 375
 Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp
 50 55 60
 aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac 423
 Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr
 65 70 75
 cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat 471
 Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp
 80 85 90
 gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa 519
 Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys
 95 100 105 110
 gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca 567
 Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr
 115 120 125
 ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa 615
 Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu
 130 135 140
 cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa 663
 Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys
 145 150 155
 ttg gga gat gat gaa gtg cgg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga 711
 Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly
 160 165 170
 gtg cca ata ttg tcc gaa gag gag ttg tca ttg ttg gat gaa ttc tat 759
 Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr
 175 180 185 190

aag cta gta gac cct gaa cgg gac atg agc ttg agg ttg aat gaa cag	807
Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln	
195 200 205	
tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ctg ctg gaa ggg aag gaa	855
Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu	
210 215 220	
aaa cct gta tgt gga acc acc tat aaa gtt cta aag gaa att gtt gag	903
Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu	
225 230 235	
cgt gtt ttt cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac cag aat	951
Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn	
240 245 250	
ggg ctg tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca gca cct gca gtt gaa gac	999
Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp	
255 260 265 270	
cag gta cct gaa gct gaa cct gag cca gca gaa gag tac act gag caa	1047
Gln Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln	
275 280 285	
agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga cag ttc atg gca gaa	1095
Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu	
290 295 300	
aca cag ttc acc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gag tgg aca gtt	1143
Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val	
305 310 315	
gaa acg gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag gct gca	1191
Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala	
320 325 330	
tcc cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag gca	1239
Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala	
335 340 345 350	
gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta caa gac ctt atg gca caa atg	1287
Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met	
355 360 365	
cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat	1335
Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn	
370 375 380	
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca	1383
Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr	
385 390 395	
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa	1431
Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu	
400 405 410	
tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca	1479
Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr	
415 420 425 430	
cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa	1527
Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln	
435 440 445	

ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu 450 455 460	1575
cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr 465 470 475	1623
aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln 480 485 490	1671
gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala 495 500 505 510	1719
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val 515 520 525	1767
cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln 530 535 540	1815
gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln 545 550 555	1863
aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His 560 565 570	1911
ggg tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro 575 580 585 590	1959
cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn 595 600 605	2007
agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met 610 615 620	2055
aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly 625 630 635	2103
tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser 640 645 650	2151
cag ttc agt gct ccc cgg gat tac tct ggc tat caa cgg gat gga tat Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr 655 660 665 670	2199
cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala 675 680 685	2247
cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga tcc tagctcc taagtggagc Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp 690	2294

```

ttctgttctg gccttggaag agctgttaat agtctgcatg ttaggaatac atttatcctt 2354
tccagacttg ttgctaggga ttaaatgaaa tgctctgttt ctaaaactta atcttggacc 2414
caaattttaa tttttgaatg atttaatttt ccctgttact atataaactg tcttgaaaac 2474
tagaacatat tctcttctca gaaaaagtgt tttccaact gaaaattatt tttcaggtcc 2534
taaaacctgc taaatgtttt taggaagtac ttactgaaac atttttgtaa gacatttttg 2594
gaatgagatt gaacatttat ataaatttat tattcctctt tcattttttt gaaacatgcc 2654
tattatattt tagggccaga caccctttaa tggccggata agccatagtt aacatttaga 2714
gaaccattta gaagtgatag aactaatgga atttgcaatg ccttttggac ctctattagt 2774
gatataaata tcaagttatt tctgactttt aaacaaaact cccaaattcc taacttattg 2834
agctatactt aaaaaaatt acaggttttag agagtttttt gtttttcttt tactgttgga 2894
aaactacttc ccattttggc aggaagttaa cctattttaac aattagagct agcatttcat 2954
gtagtctgaa attctaaatg gttctctgat ttgaggagg ttaaactca aacaggtttc 3014
ctctattggc cataacatgt ataaaatgtg tgtaaggag gaattacaac gtactttgat 3074
ttgaatacta gtagaaactg gccaggaaaa aggtacattt ttctaaaaat taatggatca 3134
cttgggaatt actgacttga ctagaagtat caaaggatgt ttgcatgtga atgtgggtta 3194
tgttctttcc cacctttag catattcgat gaaagttgag ttaactgata gctaaaaatc 3254
tgttttaaca gcatgtaaaa agttatttta tctgttaaaa gtcattatac agttttgaat 3314
gttatgtagt ttct++++aa cagtttaggt aataaggctt gttttcattc tggtgctttt 3374
attaattttg atagtatgat gttacttact actgaaatgt aagctagagt gtacactaga 3434
atgtaagctc catgagagca ggtaccttgt ctgtcttctc tgctgtatct attcccaacg 3494
cttgatgatg gtgctggca catagtaggc actcaataaa ttttgttga atgaatgaa 3553

```

```

<210> 4
<211> 694
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 4

```

```

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1          5          10          15

```

```

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
20          25          30

```

```

Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala
35          40          45

```

13

Val	Gln	Thr	Glu	Ala	Met	Lys	Gln	Ile	Leu	Gly	Val	Ile	Asp	Lys	Lys	
50						55					60					
Leu	Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	Tyr	Gln	Glu	
65					70					75					80	
Arg	Met	Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	Asp	Ala	Val	
				85					90					95		
Ser	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Leu	
			100						105					110		
Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	
		115						120					125			
Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	
		130				135							140			
Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	
145					150					155					160	
Asp	Asp	Glu	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly	Val	Pro	
				165					170					175		
Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	
		180						185						190		
Val	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	
		195					200					205				
His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Pro	
	210					215					220					
Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Val	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	
225					230					235					240	
Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	
				245					250					255		
Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Ala	Val	Glu	Asp	Gln	Val	
			260					265					270			
Pro	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	
		275					280					285				
Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	
	290						295				300					

14

Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr
 305 310 315 320

Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro
 325 330 335

Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro
 340 345 350

Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly
 355 360 365

Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr
 370 375 380

Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn
 385 390 395 400

Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg
 405 410 415

Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val
 420 425 430

Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu
 435 440 445

Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile
 450 455 460

Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala
 465 470 475 480

Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly
 485 490 495

Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro
 500 505 510

Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro
 515 520 525

Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser
 530 535 540

Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu
 545 550 555 560

15

Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser
565 570 575

Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln
580 585 590

Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg
595 600 605

Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly
610 615 620

Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg
625 630 635 640

Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe
645 650 655

Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln
660 665 670

Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg
675 680 685

Gly Asn Ile Leu Trp Trp
690

<210> 5
<211> 1605
<212> ДНК
<213> Canis familiaris

<220>
<221> КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
<222> (46)..(1392)
<223>

<400> 5
gtcacaaata acttgagatt tgcaaaagaa ttacagagga gtttc atg gca tta agt 57
Met Ala Leu Ser
1

caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt 105
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
5 10 15 20

atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc 153
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
25 30 35

cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg 201
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
40 45 50

aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg 249

16

Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser		
		55					60					65					
ttg	ttg	gat	gaa	ttc	tac	aaa	tta	gca	gac	cct	gaa	cgg	gac	atg	agc	297	
Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Ala	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser		
	70					75					80						
ttg	agg	ttg	aat	gag	cag	tat	gaa	cat	gct	tcc	att	cac	ctg	tgg	gac	345	
Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp		
	85				90					95					100		
ttg	ctg	gaa	gga	aag	gaa	aag	tct	gta	tgt	gga	aca	acc	tat	aaa	gca	393	
Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Ser	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala		
				105						110					115		
cta	aag	gaa	att	gtt	gag	cgt	gtt	ttc	cag	tca	aat	tac	ttt	gac	agc	441	
Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser		
			120						125					130			
act	cac	aac	cac	cag	aat	ggg	cta	tgt	gag	gaa	gaa	gag	gca	gcc	tca	489	
Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser		
		135					140						145				
gca	cct	aca	gtt	gaa	gac	cag	gta	gct	gaa	gct	gag	cct	gag	cca	gca	537	
Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala		
	150					155					160						
gaa	gaa	tac	act	gaa	caa	agt	gaa	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat	585	
Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn		
	165				170					175					180		
aga	caa	ttt	atg	gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggt	gaa	aag	gag	cag	633	
Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln		
				185					190					195			
gta	gat	gag	tgg	acg	gtc	gaa	aca	gtg	gag	gtg	gtg	aat	tca	ctc	cag	681	
Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln		
			200						205					210			
cag	caa	cct	cag	gct	gcg	tct	cct	tca	gta	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	729	
Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu		
		215					220					225					
act	ccg	gtg	gct	cag	gca	gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gtc	cag	777	
Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln		
	230					235					240						
gac	ctt	atg	gcg	cag	atg	cag	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	825	
Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser		
	245				250					255				260			
atg	ctg	gat	ttt	gaa	aac	cag	aca	ctc	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca	873	
Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala		
				265					270					275			
cag	cct	atg	aat	ccg	aca	caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	tgc	921	
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys		
			280					285					290				
cct	cca	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt	cct	969	
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro		
		295					300					305					
gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	1017	

17

Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	
310						315					320					
ggg	tat	aca	gca	tct	caa	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag	1065
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	
325					330				335						340	
caa	cga	cca	caa	aag	gaa	cca	att	gac	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct	1113
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	
				345				350						355		
tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gcg	tca	tca	tcc	ctt	ccg	gct	gct	tct	1161
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	
			360				365						370			
cag	cct	cag	gta	ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cca	tta	cat	agc	agt	1209
Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	
		375				380						385				
gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	1257
Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	
	390					395					400					
aat	atg	aat	gcc	cca	gtt	cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	ttg	aaa	1305
Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys		
405					410				415					420		
caa	caa	aat	cag	tac	cag	gcc	agt	tat	aac	cag	agc	ttt	tct	agt	cag	1353
Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	
			425					430						435		
cct	cac	caa	gta	gaa	caa	aca	gag	gga	tgc	cgc	aaa	tga	acactcagca			1402
Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Gly	Cys	Arg	Lys					
			440				445									
agtgaattaa	tctgattcac	aggattatgt	ttaaagcca	aaaacacact	ggccagtgt											1462
ccataatatg	ttaccagaag	agttattatc	tatttgttct	ccctttcagg	aaacttattg											1522
taaagggact	gttttcatcc	cataaagaca	ggactacaat	tgtcagcttt	atattacctg											1582
gaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaa														1605

<210> 6
 <211> 448
 <212> BEJOK
 <213> Canis familiaris

<400> 6

Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg
1			5					10					15		

Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr
		20					25					30			

Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Val
	35						40				45				

18

Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	50	55	60	
Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Ala	Asp	Pro	Glu	65	70	75	80
Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	85	90	95	
His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Ser	Val	Cys	Gly	Thr	100	105	110	
Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	115	120	125	
Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	130	135	140	
Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	145	150	155	160
Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	165	170	175	
Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	180	185	190	
Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	195	200	205	
Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	210	215	220	
Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	225	230	235	240
Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	245	250	255	
Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	260	265	270	
Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	275	280	285	
Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	290	295	300	

19

Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser
305 310 315 320

Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser
325 330 335

His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln
340 345 350

Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu
355 360 365

Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro
370 375 380

Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met
385 390 395 400

Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro
405 410 415

Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser
420 425 430

Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Gly Cys Arg Lys
435 440 445

<210> 7
<211> 4154
<212> ДНК
<213> Canis familiaris

<220>
<221> КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
<222> (1)..(2154)
<223>

<400> 7
atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc 48
Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1 5 10 15

ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg 96
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag 144
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Pro Ala Ser Gln
35 40 45

cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag 192
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
50 55 60

atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag 240

20

Ile	Leu	Gly	Val	Ile	Asp	Lys	Lys	Leu	Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys		
65					70					75					80		
ggc	aag	ctt	gat	gat	tac	cag	gaa	cga	atg	aac	aaa	ggg	gaa	agg	ctt	288	
Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu		
				85					90					95			
aat	caa	gat	cag	ctg	gat	gcc	gta	tct	aag	tac	cag	gaa	gtc	aca	aat	336	
Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	Asp	Ala	Val	Ser	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn		
			100					105					110				
aac	ttg	gag	ttt	gca	aaa	gaa	tta	cag	agg	agt	ttc	atg	gca	tta	agt	384	
Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser		
		115					120					125					
caa	gat	att	cag	aaa	aca	ata	aag	aag	act	gca	cgt	cgg	gag	cag	ctt	432	
Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Glu	Gln	Leu			
	130					135					140						
atg	aga	gag	gaa	gcg	gaa	caa	aaa	cgt	tta	aaa	act	gta	ctt	gag	ctc	480	
Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu		
145					150					155					160		
cag	tat	gtt	ttg	gac	aaa	ttg	gga	gat	gat	gaa	gtg	aga	act	gac	ctg	528	
Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Val	Arg	Thr	Asp	Leu		
				165					170					175			
aag	caa	ggt	ttg	aat	gga	gtg	cca	ata	ttg	tct	gaa	gaa	gaa	ttg	tcg	576	
Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser		
			180					185					190				
ttg	ttg	gat	gaa	ttc	tac	aaa	tta	gca	gac	cct	gaa	cgg	gac	atg	agc	624	
Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Ala	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser		
		195					200					205					
ttg	agg	ttg	aat	gag	cag	tat	gaa	cat	gct	tcc	att	cac	ctg	tgg	gac	672	
Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp		
	210					215					220						
ttg	ctg	gaa	gga	aag	gaa	aag	tct	gta	tgt	gga	aca	acc	tat	aaa	gca	720	
Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Ser	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala		
225					230					235					240		
cta	aag	gaa	att	gtt	gag	cgt	gtt	ttc	cag	tca	aat	tac	ttt	gac	agc	768	
Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser		
				245					250					255			
act	cac	aac	cac	cag	aat	ggg	cta	tgt	gag	gaa	gaa	gag	gca	gcc	tca	816	
Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser		
			260					265					270				
gca	cct	aca	gtt	gaa	gac	cag	gta	gct	gaa	gct	gag	cct	gag	cca	gca	864	
Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala		
		275					280					285					
gaa	gaa	tac	act	gaa	caa	agt	gaa	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat	912	
Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn		
	290					295					300						
aga	caa	ttt	atg	gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggg	gaa	aag	gag	cag	960	
Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln		
305				310					315						320		
gta	gat	gag	tgg	acg	gtc	gaa	aca	gtg	gag	gtg	gtg	aat	tca	ctc	cag	1008	

Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	
325 330 335	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	
340 345 350	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
355 360 365	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
370 375 380	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	
385 390 395 400	
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc	1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys	
405 410 415	
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct	1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro	
420 425 430	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag	1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu	
435 440 445	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag	1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu	
450 455 460	
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct	1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser	
465 470 475 480	
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
485 490 495	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt	1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser	
500 505 510	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc	1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe	
515 520 525	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa	1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys	
530 535 540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag	1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln	
545 550 555 560	
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca	1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr	
565 570 575	
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act	1776

Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr	
			580					585					590			
ggt	aac	cat	cag	cag	cct	ccc	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc	1824
Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	
		595					600					605				
agt	cag	ccc	tat	tac	aat	agt	cgt	ggt	gtg	tct	cgt	ggt	ggt	tcc	cgt	1872
Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	
		610				615					620					
ggt	gct	aga	ggc	tta	atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat	gga	ttc	1920
Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	
625				630					635					640		
aga	gga	gga	tat	gat	ggt	tac	cgc	cct	tca	ttc	tct	aac	act	cca	aac	1968
Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn	
			645					650						655		
agt	ggt	tat	aca	cag	tct	cag	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	ggc	2016
Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	
		660					665						670			
tat	cag	cgg	gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	cag	2064
Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	
		675					680						685			
agt	gga	cca	cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	ccc	2112
Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	
		690				695					700					
aac	aga	ggg	atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa			2154
Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn				
705					710				715							
tctgattcac	aggattatgt	ttaaacgcca	aaaacacact	ggccagtgtgta	ccataatatg											2214
ttaccagaag	agttattatc	tattttgttct	ccctttcagg	aaacttattg	taaagggact											2274
gttttcatcc	cataaagaca	ggactacaat	tgctcagcttt	atattacctg	gatatggaag											2334
gaaactat	ttattctgca	tggtcttctct	aagcgtcatc	ttgagccttg	cacatgatac											2394
tcagattcct	cacccttgct	taggagtaaa	acataataca	ctttacaggg	tgatatctcc											2454
atagttat	gaagtggcct	ggaaaaagca	agattaactt	ctgacattgg	ataaaaaatca											2514
acaaatcagc	cctagagtta	ttcaaatggt	aattgacaaa	aactaaaata	tttcccttcg											2574
agaaggagt	gaatgtggtt	tggcagaaca	actgcatttc	acagcttttc	cgggttaaatt											2634
ggagcactaa	acgttttagat	gcataccaaa	ttatgcatgg	gcccttaata	taaaaggctg											2694
gctaccagct	ttgacacagc	actatttcac	ctctggccaa	acaactgtgg	ttaaacaaca											2754
catgtaaaatt	gcttttttaac	agctgatact	ataataagac	aaagccaaaa	tgcaaaaatt											2814
gggctttgat	tggcactttt	tgaaaaatat	gcaacaaata	tgggatgtaa	tctggatggc											2874
cgcttctgta	cttaatgtga	agtattttaga	tacctttttg	aacacttaac	agtttcttct											2934
gacaatgact	tttgtaagga	ttggtactat	ctatcattcc	ttataatgta	cattgtctgt											2994
cactaatcct	cagatcttgc	tgtattgtca	cctaaattgg	tacagggtact	gatgaaaata											3054

tctaattgat aatcataaca ctcttgggtca catgtttttc ctgcagcctg aagggttttta 3114
 aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa 3174
 gcaccagtat gtgttttaga ttgatttccc tatttttaggg aaatgacaga cagtagtttc 3234
 agttctgatg gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca 3294
 ctgggtgtca acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat 3354
 tttatggtta tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatctttt gtctaaccct 3414
 aatattctca cggaggcatt tatattcaaa gtgggatcc cttcacttag acgcataggg 3474
 agagtcaaaa gtttgatgaa gaggacagt tagtaattta tatgctgttg gaatttgtgc 3534
 tagcagtttg agcactagtt ctgtgtgctt atgaacttaa tgctgcttgc catattccac 3594
 tttgacttca tggagaatta atcccatcta ctcagcaaag gctatactaa tactaagtta 3654
 atgggtatttt ctgtgcagaa attgaatttt gttttattag catttagcta aggaattttt 3714
 ccagtaggtg ctcagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaaaa 3774
 ttcattgtta gacaactgga gtttttgctg gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg 3834
 ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtgggtg ggaagggggg gtgtcttcaa 3894
 tgtttatttt aaaataaaat aagttcttga cttttctcat gtgtgggtgt ggtacatcat 3954
 attggaaggg ttatctgttt acttttgcaa atgagtattt ctcttgctag cacctcccgt 4014
 tgtgcgcttt aaatgacatc tgcctgggat gtaccacaac catatgttag ctgtatttta 4074
 tggggaatag ataaaaatatt cgtgggtttat tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacia 4134
 tcctatatat aaaactaaat 4154

<210> 8
 <211> 717
 <212> BENOK
 <213> Canis familiaris
 <400> 8

Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln
35 40 45

His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
50 55 60

24

Ile	Leu	Gly	Val	Ile	Asp	Lys	Lys	Leu	Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys		65	70	75	80
Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu		85	90	95	
Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	Asp	Ala	Val	Ser	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn		100	105	110	
Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser		115	120	125	
Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu		130	135	140	
Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu		145	150	155	160
Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Val	Arg	Thr	Asp	Leu		165	170	175	
Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser		180	185	190	
Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Ala	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser		195	200	205	
Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp		210	215	220	
Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Ser	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala		225	230	235	240
Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser		245	250	255	
Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser		260	265	270	
Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala		275	280	285	
Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn		290	295	300	
Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln		305	310	315	320

25

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

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
 340 345 350

Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
 355 360 365

Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
 370 375 380

Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
 385 390 395 400

Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
 405 410 415

Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro
 420 425 430

Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu
 435 440 445

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

Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
 465 470 475 480

Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
 485 490 495

Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
 500 505 510

Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
 515 520 525

Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
 530 535 540

Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
 545 550 555 560

Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
 565 570 575

26

Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
580 585 590

Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
595 600 605

Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
610 615 620

Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
625 630 635 640

Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
645 650 655

Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
660 665 670

Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
675 680 685

Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro
690 695 700

Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
705 710 715

<210> 9
<211> 4939
<212> ДНК
<213> Canis familiaris

<220>
<221> КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
<222> (1)..(2109)
<223>

<400> 9
atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc 48
Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1 5 10 15

ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg 96
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30

ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag 144
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln
35 40 45

cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag 192
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
50 55 60

atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag 240

27

Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys	
65 70 75 80	
ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt	288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu	
85 90 95	
aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat	336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn	
100 105 110	
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt	384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser	
115 120 125	
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt	432
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu	
130 135 140	
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc	480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	
145 150 155 160	
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
165 170 175	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
180 185 190	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc	624
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser	
195 200 205	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac	672
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	
210 215 220	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	720
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	
225 230 235 240	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	768
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	
245 250 255	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	816
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser	
260 265 270	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	864
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	
275 280 285	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat	912
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	
290 295 300	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag	960
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	
305 310 315 320	
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag	1008

Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	
325 330 335	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	
340 345 350	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
355 360 365	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
370 375 380	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	
385 390 395 400	
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc	1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys	
405 410 415	
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct	1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro	
420 425 430	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag	1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu	
435 440 445	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag	1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu	
450 455 460	
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct	1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser	
465 470 475 480	
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
485 490 495	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt	1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser	
500 505 510	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc	1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe	
515 520 525	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa	1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys	
530 535 540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag	1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln	
545 550 555 560	
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca	1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr	
565 570 575	
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act	1776

Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr		
			580					585					590				
ggt	aac	cat	cag	cag	cct	ccc	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc	1824	
Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser		
		595					600					605					
agt	cag	ccc	tat	tac	aat	agt	cgt	ggt	gtg	tct	cgt	ggt	ggt	tcc	cgt	1872	
Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg		
		610				615					620						
ggt	gct	aga	ggc	tta	atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat	gga	ttc	1920	
Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe		
					630					635					640		
aga	gga	gga	tat	gat	ggt	tac	cgc	cct	tca	ttc	tct	aac	act	cca	aac	1968	
Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn		
			645					650						655			
agt	ggt	tat	aca	cag	tct	cag	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	ggc	2016	
Ser	Gly	Tyr		Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly		
			660				665						670				
tat	cag	cgg	gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	cag	2064	
Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln		
		675					680						685				
agt	gga	cca	cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	aat	att	ttg	tgg	tgg	tga		2109	
Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Asn	Ile	Leu	Trp	Trp				
		690				695					700						
tcctagctcc	taagtggagc	ttctgttctg	gccttggaag	agctgttcca	tagtctgcat											2169	
gtaggttaca	tgtttagaat	acatttatca	ttaccagact	tggtgctagg	gattaaatga											2229	
aatgctctgt	ttctaaaact	tctcttgaaac	ccaaatttaa	ttttttgaat	gactttccct											2289	
gttactatat	aaattgtctt	gaaaactaga	acattttctoc	tcctcagaaa	aagtgttttt											2349	
ccaactgcaa	attatttttc	aggtcctaaa	acctgctaaa	tgttttttagg	aagtacttac											2409	
tgaacatttt	ttgtaagaca	tttttggaat	gagattgaac	atttatataa	atttattatt											2469	
attcctcttt	catttttgaa	catgcatatt	atatttttagg	gtcagaaatc	ctttaatggc											2529	
caaataagcc	atagttacat	ttagagaacc	atttagaagt	gatagaacta	actgaaattt											2589	
caatgccttt	ggatcattaa	tagcgatata	aatttcaa	tgtttctgac	ttttaaataa											2649	
aacatccaaa	atcctaacta	acttcttgaa	ctatatitaa	aaattacagg	tttaaggagt											2709	
ttctgggttt	ttttctctta	ccataggaaa	actgtttcct	gtttggccag	gaagtcaacc											2769	
tgtgtaataa	ttagaagtag	catttcatat	gatctgaagt	tctaaatggt	tctctgattt											2829	
aagggaagtt	aaattgaata	ggtttcctct	agttattggc	cataacatgt	ataaaatgta											2889	
tattaaggag	gaatacaaa	tactttgatt	tcaatgctag	tagaaactgg	ccagcaaaaa											2949	
ggtgcatttt	attttttaaa	taatggatca	cttgggaatt	actgacttga	agtatcaaa											3009	
gatatttgca	tgtgaatgtg	ggttatgttc	tttctcacct	tgtagcatat	tctatgaa											3069	
ttgagttgac	tggtagctaa	aaatctgttt	taacagcatg	taaaaagtta	ttttatctgt											3129	

tacaagtcac	tatacaattt	tgaatgttat	gtagtttctt	tttaacagtt	taggtaacaa	3189
ggctctgtttt	tcattctggt	gcttttatta	attttgatag	tatgatgtta	cttactactg	3249
aatgtaagc	tagagtgtac	actagaatgt	aagctccatg	agagcaggta	ccttgctctgt	3309
cttcactgct	gtatctattt	ccaacgcctg	atgacagtgc	ctgacacata	gtaggcactc	3369
aataaatact	tgttgaatga	atgaatgaat	gagtactggt	ggaatactcc	attagctcta	3429
ctcttctttt	agctagagaa	catgagcaaa	tttgcgcatg	acaacttcca	ggacagggtga	3489
acactgaaga	attgacctct	taaacctaat	aatgtggtga	caagctgccc	acatgcttct	3549
tgacttcaga	tgaaaatctg	cttgaaggca	aagcaaataa	tatttgaaag	aaaaaccaa	3609
tgccattttt	gtcttctag	tcgtggagg	ccccaagac	ccaacagagg	gatgccgcaa	3669
atgaacactc	agcaagtga	ttaatctgat	tcacaggatt	atgtttaaac	gcaaaaaaca	3729
cactggccag	tgtaccataa	tatgttacca	gaagagttat	tatctatttg	ttctcccttt	3789
caggaaactt	attgtaaagg	gactgttttc	atcccataaa	gacaggacta	caattgtcag	3849
ctttatatta	cctggatatg	gaaggaaact	atttttatc	tgcatgttct	tcctaagcgt	3909
catcttgagc	cttgacatg	atactcagat	tcctcaccct	tgcttaggag	taaaacataa	3969
tacactttac	agggtgatat	ctccatagtt	atgtgaagt	gcttggaata	agcaagatta	4029
acttctgaca	ttggataaaa	atcaacaaat	cagccctaga	gttattcaaa	tggttaattga	4089
caaaaactaa	aatatttccc	ttcgagaagg	agtggaaatg	ggtttggcag	aacaactgca	4149
tttcacagct	tttccggtta	aattggagca	ctaaacgttt	agatgcatac	caaattatgc	4209
atgggccctt	aatataaaag	gctggctacc	agctttgaca	cagcactatt	catcctctgg	4269
ccaaacaact	gtggttaaac	aacacatgta	aattgctttt	taacagctga	tactataata	4329
agacaaagcc	aaaatgcaaa	aattgggctt	tgattggcac	tttttgaaaa	atatgcaaca	4389
aatatgggat	gtaatctgga	tgccgccttc	gtactttaat	gtgaagtatt	tagatacctt	4449
tttgaacact	taacagtttc	ttctgacaat	gacttttgta	aggattggta	ctatctatca	4509
ttccttataa	tgtacattgt	ctgtcactaa	tcctcagatc	ttgctgtatt	gtcacctaaa	4569
ttggtacagg	tactgatgaa	aatatctaata	ggataatcat	aacactcttg	gtcacatggt	4629
tttcctgcag	cctgaagggt	tttaaaagaa	aaagatatca	aatgcctgct	gtaccacccc	4689
ttttaaattg	ctatcttttg	aaaagcacca	gtatgtgttt	tagattgatt	tccttatttt	4749
agggaaatga	cagacagtag	tttcagttct	gatggtataa	gcaaaacaaa	taaaacatgt	4809
ttataaaagt	tgtatcttga	aacactgggt	ttcaacagct	agcagcttat	gtgggttcacc	4869
ccatgcattg	ttagtgtttc	agattttatg	gttatctcca	gcagctgttt	ctgtagtact	4929
tgcatttatc						4939

<210> 10
 <211> 702
 <212> БЕЖОК
 <213> Canis familiaris

<400> 10

Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
 20 25 30

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln
 35 40 45

His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
 50 55 60

Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys
 65 70 75 80

Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu
 85 90 95

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

Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
 115 120 125

Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
 130 135 140

Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
 145 150 155 160

Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
 165 170 175

Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
 180 185 190

Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
 195 200 205

Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
 210 215 220

32

Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala
 225 230 235 240

Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
 245 250 255

Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
 260 265 270

Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
 275 280 285

Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
 290 295 300

Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
 305 310 315 320

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

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
 340 345 350

Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
 355 360 365

Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
 370 375 380

Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
 385 390 395 400

Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
 405 410 415

Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro
 420 425 430

Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu
 435 440 445

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

Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
 465 470 475 480

33

Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
485 490 495

Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
500 505 510

Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
515 520 525

Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
530 535 540

Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
545 550 555 560

Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
565 570 575

Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
580 585 590

Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
595 600 605

Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
610 615 620

Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
625 630 635 640

Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
645 650 655

Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
660 665 670

Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
675 680 685

Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp
690 695 700

<210> 11
<211> 3306
<212> ДНК
<213> Canis familiaris

<220>
<221> КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
<222> (1)..(2040)

<223>

<400> 11

atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc	48
Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly	
1 5 10 15	
ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg	96
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala	
20 25 30	
ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag	144
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln	
35 40 45	
cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag	192
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln	
50 55 60	
atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag	240
Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys	
65 70 75 80	
ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt	288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu	
85 90 95	
aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat	336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn	
100 105 110	
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt	384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser	
115 120 125	
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt	432
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu	
130 135 140	
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc	480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	
145 150 155 160	
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
165 170 175	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
180 185 190	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc	624
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser	
195 200 205	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac	672
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	
210 215 220	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	720
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	
225 230 235 240	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	768

35

Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser		
				245					250					255			
act	cac	aac	cac	cag	aat	ggg	cta	tgt	gag	gaa	gaa	gag	gca	gcc	tca	816	
Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser		
			260				265						270				
gca	cct	aca	gtt	gaa	gac	cag	gta	gct	gaa	gct	gag	cct	gag	cca	gca	864	
Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala		
			275				280						285				
gaa	gaa	tac	act	gaa	caa	agt	gaa	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat	912	
Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn		
		290				295					300						
aga	caa	ttt	atg	gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggg	gaa	aag	gag	cag	960	
Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln		
305					310				315					320			
gta	gat	gag	tggt	acg	gtc	gaa	aca	gtg	gag	gtg	gtg	aat	tca	ctc	cag	1008	
Val	Asp	Glu	Trp	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln		
				325				330						335			
cag	caa	cct	cag	gct	gcg	tct	cct	tca	gta	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	1056	
Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu		
			340				345						350				
act	ccg	gtg	gct	cag	gca	gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gtc	cag	1104	
Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln		
		355				360						365					
gac	ctt	atg	gcg	cag	atg	cag	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	1152	
Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser			
		370				375					380						
atg	ctg	gat	ttt	gaa	aac	cag	aca	ctc	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca	1200	
Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala		
385					390				395					400			
cag	cct	atg	aat	ccg	aca	caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	tgc	1248	
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys		
				405				410						415			
cct	cca	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt	cct	1296	
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro		
			420					425						430			
gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	1344	
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu		
			435				440						445				
ggg	tat	aca	gca	tct	caa	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag	1392	
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu		
		450				455					460						
caa	cga	cca	caa	aag	gaa	cca	att	gac	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct	1440	
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser		
465					470				475					480			
tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gcg	tca	tca	tcc	ctt	ccg	gct	gct	tct	1488	
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser		
				485				490						495			
cag	cct	cag	gta	ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cca	tta	cat	agc	agt	1536	

Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	
			500					505					510			
gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	1584
Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	
		515					520					525				
aat	atg	aat	gcc	cca	ggt	cct	cct	ggt	aat	gaa	cca	gaa	act	ttg	aaa	1632
Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	
	530					535				540						
caa	caa	aat	cag	tac	cag	gcc	agt	tat	aac	cag	agc	ttt	tct	agt	cag	1680
Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	
545					550				555						560	
cct	cac	caa	gta	gaa	caa	aca	gac	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctt	caa	aca	1728
Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Asp	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr	
			565					570					575			
gtg	gtt	ggc	act	tac	cat	ggt	tcc	cag	gac	cag	ccc	cac	caa	gtg	act	1776
Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr	
		580					585					590				
ggt	aac	cat	cag	cag	cct	ccc	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc	1824
Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	
	595					600					605					
agt	cag	ccc	tat	tac	aat	agt	cgt	ggt	gtg	tct	cgt	ggt	ggt	tcc	cgt	1872
Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	
	610				615					620						
ggt	gct	aga	ggc	tta	atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat	gga	ttc	1920
Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	
625				630					635					640		
aga	gga	gga	tat	gat	ggt	tac	cgc	cct	tca	ttc	tct	aac	act	cca	aac	1968
Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn	
			645				650					655				
agt	ggt	tat	aca	cag	tct	cag	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	ggc	2016
Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	
		660				665						670				
tat	cag	cgg	gga	tgc	cgc	aaa	tga	acactcagca	agtgaattaa	tctgattcac						2070
Tyr	Gln	Arg	Gly	Cys	Arg	Lys										
		675														
aggattatgt	ttaa	acgcc	aaa	acacact	ggcc	agtgta	ccata	aatatg	ttacc	agaag						2130
agttattatc	tatt	gtttct	ccct	ttcagg	aaact	tattg	taa	agggact	gttt	ttcatcc						2190
cataa	agaca	ggact	acaat	tgtc	agcttt	atatt	acctg	gat	atggaag	gaa	actat	ttt				2250
ttatt	ctgca	tgtt	cttcct	aagc	gtcatc	ttgag	ccttg	cacat	gatac	tcag	attcct					2310
cacc	cttgct	tagg	agtaaa	acata	aataca	cttt	acaggg	tgat	atctcc	atag	ttat	ttt				2370
gaagt	ggcctt	ggaaaa	agca	agatta	actt	ctgac	attgg	ataaaaa	atca	acaa	atcagc					2430
cctag	agtta	ttcaa	atggt	aattg	acaaa	aactaaa	ata	ttcc	cttcg	aga	aggagtg					2490
gaat	gtggtt	tggc	agaaca	actg	catttc	acagc	ttttc	cgg	ttaaatt	ggag	cactaa					2550
acgt	tttagat	gcata	ccaaa	ttatg	catgg	gcctt	taata	taaa	aggctg	gct	accagct					2610

```

ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca catgtaaatt 2670
gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt gggctttgat 2730
tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc cgcttctgta 2790
cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct gacaatgact 2850
tttghtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt cactaatcct 2910
cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata tctaattgat 2970
aatcataaca ctcttgggtca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta aaagaaaaag 3030
atatcaaagc cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat 3090
gtgtttttaga ttgattttcc tatttttaggg aaatgacaga cagtagtttc agttctgatg 3150
gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagtgtga tcttgaaaca ctggtgttca 3210
acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat tttatggta 3270
tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatc 3306

```

```

<210> 12
<211> 679
<212> BEJOK
<213> Canis familiaris

```

```

<400> 12

```

```

Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1          5          10          15

```

```

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
          20          25          30

```

```

Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln
          35          40          45

```

```

His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
          50          55          60

```

```

Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys
65          70          75          80

```

```

Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu
          85          90          95

```

```

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

```

```

Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
          115          120          125

```

Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
 130 135 140
 Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
 145 150 155 160
 Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
 165 170 175
 Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
 180 185 190
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
 195 200 205
 Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
 210 215 220
 Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala
 225 230 235 240
 Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
 245 250 255
 Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
 260 265 270
 Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
 275 280 285
 Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
 290 295 300
 Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
 305 310 315 320
 Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
 325 330 335
 Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
 340 345 350
 Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
 355 360 365
 Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
 370 375 380

Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
 385 390 395 400

Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
 405 410 415

Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro
 420 425 430

Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu
 435 440 445

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

Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
 465 470 475 480

Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
 485 490 495

Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
 500 505 510

Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
 515 520 525

Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
 530 535 540

Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
 545 550 555 560

Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
 565 570 575

Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
 580 585 590

Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
 595 600 605

Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
 610 615 620

Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
 625 630 635 640

40

Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
645 650 655

Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
660 665 670

Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys
675

<210> 13
<211> 2281
<212> ДНК
<213> Canis familiaris

<220>
<221> КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
<222> (1)..(2154)
<223>

<400> 13
atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc 48
Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1 5 10 15
ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg 96
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala
20 25 30
ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag 144
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln
35 40 45
cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag 192
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln
50 55 60
atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag 240
Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys
65 70 75 80
ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt 288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu
85 90 95
aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat 336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn
100 105 110
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt 384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser
115 120 125
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt 432
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu
130 135 140
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc 480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
145 150 155 160

41

cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
165 170 175	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
180 185 190	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc	624
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser	
195 200 205	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac	672
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	
210 215 220	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	720
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	
225 230 235 240	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	768
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	
245 250 255	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	816
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser	
260 265 270	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	864
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	
275 280 285	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat	912
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	
290 295 300	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag	960
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	
305 310 315 320	
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag	1008
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	
325 330 335	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	
340 345 350	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
355 360 365	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
370 375 380	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	
385 390 395 400	
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc	1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys	
405 410 415	

cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro 420 425 430	1296
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu 435 440 445	1344
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu 450 455 460	1392
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser 465 470 475 480	1440
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser 485 490 495	1488
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser 500 505 510	1536
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe 515 520 525	1584
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys 530 535 540	1632
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln 545 550 555 560	1680
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr 565 570 575	1728
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr 580 585 590	1776
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser 595 600 605	1824
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg 610 615 620	1872
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe 625 630 635 640	1920
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn 645 650 655	1968
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly 660 665 670	2016

43

tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag	2064
Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln	
675 680 685	
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc	2112
Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro	
690 695 700	
aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa	2154
Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
705 710 715	
tctgattcac aggtattatgt ttaaagccca aaaacacact ggccagtgtta ccataatatg	2214
ttaccagaag agttattatc tatttggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat	2274
tgtcagc	2281

<210> 14
 <211> 717
 <212> БЕМОК
 <213> Canis familiaris

<400> 14

Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly	
1 5 10 15	
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala	
20 25 30	
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln	
35 40 45	
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln	
50 55 60	
Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys	
65 70 75 80	
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu	
85 90 95	
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn	
100 105 110	
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser	
115 120 125	
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu	
130 135 140	
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	
145 150 155 160	

Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
 165 170 175

Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
 180 185 190

Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
 195 200 205

Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
 210 215 220

Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala
 225 230 235 240

Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
 245 250 255

Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser
 260 265 270

Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
 275 280 285

Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
 290 295 300

Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
 305 310 315 320

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

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
 340 345 350

Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
 355 360 365

Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser
 370 375 380

Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
 385 390 395 400

Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys
 405 410 415

Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro
 420 425 430
 Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu
 435 440 445
 Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu
 450 455 460
 Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser
 465 470 475 480
 Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
 485 490 495
 Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
 500 505 510
 Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
 515 520 525
 Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
 530 535 540
 Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
 545 550 555 560
 Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
 565 570 575
 Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
 580 585 590
 Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
 595 600 605
 Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
 610 615 620
 Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
 625 630 635 640
 Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
 645 650 655
 Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
 660 665 670

Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
675 680 685

Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro
690 695 700

Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
705 710 715

<210> 15

<211> 3386

<212> ДНК

<213> Bos taurus

<220>

<221> КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ

<222> (82)..(2208)

<223>

<400> 15

cgcgctctgcg cccgtccacc gattgactcg ccgctcttgt ccttcctccc gctctttctt 60

ctctccccctt acggtttcaa g atg cct tcg gcc acc agc cac agc gga agc 111
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser
1 5 10

ggc agc aag tcg tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg aat 159
Gly Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Asn
15 20 25

gag gcg ggg gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tcc caa cac ccc atg acc 207
Glu Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Met Thr
30 35 40

ggc acc ggg gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg 255
Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val
45 50 55

atc gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggc aag ctt gat 303
Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp
60 65 70

gat tat cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag 351
Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln
75 80 85 90

ctg gat gcc gtg tct aag tac cag gaa gtc aca aat aac ttg gag ttt 399
Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe
95 100 105

gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agc caa gat att cag 447
Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln
110 115 120

aaa aca ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gag gaa 495
Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu
125 130 135

gct gaa cag aaa cgt tta aaa aca gta ctt gag ctg cag tat gtt ttg 543

Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	
140						145					150					
gac	aaa	cta	gga	gat	gat	gaa	gtg	aga	act	gac	ctg	aag	caa	ggg	ttg	591
Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	
155					160					165					170	
aat	gga	gtg	cca	ata	ttg	tct	gaa	gag	gag	ttg	tcg	ttg	tta	gat	gag	639
Asn	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	
				175					180					185		
ttc	tac	aaa	tta	gca	gac	cct	gaa	cga	gac	atg	agc	ttg	agg	ttg	aat	687
Phe	Tyr	Lys	Leu	Ala	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	
			190					195					200			
gag	cag	tat	gaa	cat	gcc	tcc	att	cac	ctg	tggt	gac	ttg	ctg	gaa	gga	735
Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	
		205					210					215				
aag	gaa	aaa	cct	gta	tgt	gga	aca	act	tat	aaa	gct	cta	aag	gaa	att	783
Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	
		220				225					230					
gtt	gag	cgt	gtt	ttc	cag	tca	aac	tac	ttt	gac	agc	acc	cac	aac	cac	831
Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	
235					240					245					250	
cag	aat	ggg	ctg	tgt	gag	gaa	gag	gag	gca	gcc	tca	gca	cct	aca	gtt	879
Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	
				255					260					265		
gaa	gac	cag	gca	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gtg	gaa	gaa	tat	act	927
Glu	Asp	Gln	Ala	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Val	Glu	Glu	Tyr	Thr	
			270					275						280		
gaa	caa	aat	gag	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat	aga	caa	ttt	atg	975
Glu	Gln	Asn	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	
		285					290					295				
gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggg	gaa	aag	gag	cag	gta	gat	gat	tggt	1023
Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Asp	Trp	
		300					305					310				
aca	gtt	gaa	aca	gtt	gag	gtg	gta	aat	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	1071
Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	
315						320					325				330	
gct	gca	tct	cct	tca	gta	cca	gaa	ccc	cac	tct	ttg	acc	cca	gtg	gct	1119
Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	
				335					340					345		
caa	gcc	gat	ccc	ctc	gtg	aga	aga	cag	cga	gta	cag	gac	ctt	atg	gca	1167
Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	
			350					355					360			
caa	atg	cag	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ttg	gat	ttt	1215
Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	
		365					370					375				
gaa	aac	cag	aca	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca	cag	ccg	atg	aat	1263
Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	
		380					385					390				
cca	gca	cag	aac	atg	gac	ata	ccc	cag	ctg	gtt	tgc	cct	cca	gtt	cat	1311

48

Pro	Ala	Gln	Asn	Met	Asp	Ile	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Pro	Val	His	
395					400					405					410	
tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt	tct	gta	cag	cca	gaa	1359
Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Ser	Val	Gln	Pro	Glu	
				415					420					425		
gct	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	gga	tat	aca	gca	1407
Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala		
				430				435					440			
tct	caa	ccc	ttg	tac	caa	cct	tct	cat	gct	act	gac	caa	cga	cca	caa	1455
Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Asp	Gln	Arg	Pro	Gln	
		445					450					455				
aag	gaa	ccg	att	gat	cag	att	cag	gcg	acg	atc	tct	tta	aat	aca	gac	1503
Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	
	460					465					470					
cag	act	aca	gca	tca	tca	tcc	ctt	cct	gct	gct	tct	cag	cct	caa	gtg	1551
Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	
475					480				485						490	
ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cct	tta	cat	agc	agt	gga	atc	aat	gta	1599
Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	
				495					500					505		
aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gta	ttc	aat	atg	aat	gcc	1647
Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	
			510					515					520			
cca	gtt	cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	tta	aaa	cag	caa	aat	cag	1695
Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	Gln	Gln	Asn	Gln	
		525					530					535				
tac	cag	gcc	agt	tac	aac	cag	agc	ttt	tcc	agt	cag	cct	cac	caa	gta	1743
Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val	
	540					545					550					
gaa	caa	aca	gag	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctt	caa	aca	gtg	gtt	ggc	act	1791
Glu	Gln	Thr	Glu	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr	
555					560				565						570	
tat	cat	ggg	tct	cag	gac	cag	ccc	cat	caa	gtg	act	ggg	aac	cac	cag	1839
Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr	Gly	Asn	His	Gln	
				575					580					585		
cag	cct	cct	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc	aat	cag	ccc	tat	1887
Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	Asn	Gln	Pro	Tyr	
				590				595					600			
tac	aac	agt	cgt	ggg	gtg	tct	cgt	gga	ggg	tcc	cgt	ggg	gct	aga	ggc	1935
Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	
		605					610					615				
ttg	atg	aat	gga	tac	aga	gga	cct	gct	aat	gga	ttc	aga	gga	gga	tat	1983
Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	
		620				625					630					
gat	ggg	tac	cgc	cct	tca	ttc	tct	act	aac	act	cca	aac	agt	ggg	tat	2031
Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	
635					640					645					650	
aca	caa	tct	caa	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	ggc	tat	cag	cgg	2079

Стр.: 96

50 .

Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Ser	His	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Ser	Gly
1				5					10					15	
Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Asn	Glu	Ala	Gly	Ala	Gly	Ala
			20					25					30		
Ala	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	His	Pro	Met	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Val	Gln
		35					40					45			
Thr	Glu	Ala	Met	Lys	Gln	Ile	Leu	Gly	Val	Ile	Asp	Lys	Lys	Leu	Arg
	50					55					60				
Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	Tyr	Gln	Glu	Arg	Met
65					70					75					80
Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	Asp	Ala	Val	Ser	Lys
				85					90					95	
Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Arg
			100					105						110	
Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr
		115					120					125			
Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu
	130					135					140				
Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp
145					150					155					160
Glu	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly	Val	Pro	Ile	Leu
				165					170					175	
Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Ala	Asp
			180					185					190		
Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala
		195					200					205			
Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys
	210					215					220				
Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln
225					230					235					240
Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu
				245					250					255	

51

Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Ala Ala Glu
 260 265 270

Ala Glu Pro Glu Pro Val Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Asn Glu Val Glu
 275 280 285

Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
 290 295 300

Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Asp Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
 305 310 315 320

Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
 325 330 335

Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val
 340 345 350

Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
 355 360 365

Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
 370 375 380

Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Met Asp
 385 390 395 400

Ile Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
 405 410 415

Gln Pro Asn Gln Val Ser Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
 420 425 430

Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
 435 440 445

Pro Ser His Ala Thr Asp Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln
 450 455 460

Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
 465 470 475 480

Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
 485 490 495

Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
 500 505 510

52

Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn
515 520 525

Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn
530 535 540

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
545 550 555 560

Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
565 570 575

Gln Pro His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
580 585 590

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
595 600 605

Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
610 615 620

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
625 630 635 640

Phe Ser Thr Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser
645 650 655

Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn
660 665 670

Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly
675 680 685

Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr
690 695 700

Gln Gln Val Asn
705

<210> 17
<211> 3150
<212> ДНК
<213> Equus caballus

<220>
<221> КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
<222> (1)..(1917)
<223>

<400> 17
atg gag ggc aag ctc gat gat tac caa gag cga atg aac aaa gga gaa

48

Met	Glu	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	Asn	Lys	Gly	Glu	
1				5					10					15		
agg	ctt	aat	cag	gat	cag	ctg	gat	gct	gtg	tct	aag	tac	cag	gaa	gtc	96
Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	Asp	Ala	Val	Ser	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val	
			20					25					30			
aca	aat	aac	ttg	gag	ttt	gcg	aaa	gaa	ttg	cag	agg	agt	ttc	atg	gcg	144
Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	
		35					40				45					
ttg	agt	cag	gat	att	cag	aaa	aca	ata	aag	aag	acg	gca	cgt	cgg	gag	192
Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	
	50					55					60					
cag	ctt	atg	aga	gaa	gaa	gct	gaa	cag	aaa	cgt	tta	aaa	act	gta	ctt	240
Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	
65					70				75						80	
gag	ctg	cag	tat	gtt	ttg	gac	aaa	ttg	gga	gat	gaa	gaa	gtg	cga	act	288
Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Glu	Glu	Val	Arg	Thr	
				85					90					95		
gac	ctg	aaa	caa	ggt	ttg	aat	gga	gtg	cca	ata	ctc	tct	gaa	gaa	gag	336
Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	
			100					105					110			
ttg	tcg	ctg	ttg	gat	gag	ttc	tac	aag	tta	gca	gac	cct	gta	cgg	gac	384
Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Ala	Asp	Pro	Val	Arg	Asp	
		115					120					125				
atg	agc	ttg	agg	ttg	aat	gag	cag	tat	gag	cat	gcc	tcc	att	cac	ctg	432
Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	
	130					135					140					
tgg	gac	ttg	ctg	gaa	ggg	aag	gaa	aaa	tct	gtc	tgt	gga	aca	acc	tat	480
Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Ser	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	
145					150				155						160	
aaa	gct	ctg	agg	gaa	att	gtt	gag	cgt	gtt	ttc	cag	tcc	aac	tac	ttt	528
Lys	Ala	Leu	Arg	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	
				165					170					175		
gac	agc	acc	cac	aac	cac	cag	aat	ggg	ctc	tgt	gag	gag	gaa	gag	gct	576
Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	
			180					185					190			
acc	tca	gct	cca	aca	gct	gaa	gac	cag	gga	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	624
Thr	Ser	Ala	Pro	Thr	Ala	Glu	Asp	Gln	Gly	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	
		195					200					205				
cca	gca	gaa	gaa	tac	act	gaa	caa	agt	gaa	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	672
Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	
	210					215					220					
gta	aat	aga	cag	ttt	atg	gca	gaa	gcg	cag	ttc	agt	ggt	gag	aag	gag	720
Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Ala	Gln	Phe	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	
225					230				235						240	
cag	gtg	gat	gag	tgg	aca	gtc	gag	acg	gtc	gag	gtg	gta	aat	tca	ctc	768
Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	
				245					250					255		
cag	cag	caa	cct	cag	gct	gca	tct	cct	tca	gta	ccg	gag	ccc	cac	tct	816

Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	
			260					265					270			
ttg	act	cca	gtg	gct	cag	gca	gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gta	864
Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	
		275					280					285				
cag	gac	ctt	atg	gcg	caa	atg	cag	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	912
Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	
		290				295					300					
tca	atg	ctg	gat	ttt	gaa	aac	cag	aca	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tct	960
Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	
305					310				315						320	
gca	cag	cct	atg	aat	cca	gca	cag	aat	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	1008
Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Ala	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	
				325				330						335		
tgc	cct	cca	gtt	cat	gct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt	1056
Cys	Pro	Pro	Val	His	Ala	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	
			340					345					350			
cct	gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	1104
Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	
		355					360					365				
gag	ggg	tat	aca	gca	tct	cag	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	1152
Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	
		370				375					380					
gag	caa	cga	ccg	caa	aag	gaa	ccg	act	gac	cag	atc	cag	gca	aca	atc	1200
Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Thr	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	
385					390				395						400	
tct	tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gca	tca	tca	tcc	ctt	cct	gct	gct	1248
Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	
			405					410						415		
tct	cag	cct	cag	gtg	ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cct	tta	cac	agc	1296
Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	
			420					425					430			
agt	ggg	atc	aat	gta	aat	gca	gcg	cca	ttc	cag	tcc	atg	caa	acg	gtg	1344
Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	
		435					440					445				
ttc	aac	atg	aat	gcc	ccg	gtt	cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	tta	1392
Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	
		450				455					460					
aaa	cag	caa	aat	cag	tac	cag	gcc	agc	tat	aac	cag	agc	ttt	tcc	agt	1440
Lys	Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	
465					470				475						480	
ccg	cct	cac	caa	gta	gag	cag	aca	gag	ctt	ccg	caa	gag	cag	ctt	cag	1488
Pro	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Leu	Pro	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	
				485				490						495		
acg	gtg	gtt	ggt	act	tac	cat	gct	tcc	caa	gac	cag	ccc	cat	caa	gtg	1536
Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Ala	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	
			500					505					510			
acc	ggt	aac	cac	cag	cag	cct	ccc	cag	cag	aac	act	ggg	ttt	cca	cgt	1584

55

Thr	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	
		515					520					525				
agc	agt	cag	ccc	tat	tac	aac	agt	cgt	ggt	gtg	tct	cgt	gga	ggc	tcc	1632
Ser	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	
		530				535					540					
cgt	ggt	gct	aga	ggc	ttg	atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat	gga	1680
Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	
545					550					555					560	
ttc	aga	gga	gga	tat	gat	ggt	tac	cgc	cct	tcg	ttc	tct	aac	act	cca	1728
Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	
				565					570					575		
aac	agc	ggt	tac	aca	cag	tct	cag	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	1776
Asn	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	
			580					585					590			
ggc	tat	cag	cgg	gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	1824
Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	
		595					600					605				
cag	agt	gga	ccc	cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	1872
Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	
		610				615					620					
ccc	aac	aga	ggg	atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa		1917
Pro	Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn			
625					630					635						
tctgattcac	aggattatct	ttaatcgcca	aaacacactg	gccagtgtac	cataatatgt											1977
taccagaaga	gttattatct	atttgttctc	cctttcagga	aacttattgt	aaagggactg											2037
ttttcatccc	ataaagacag	gactacagtt	gtcagcttta	tattacctgg	atatggaagg											2097
aaactatttt	tactctgcat	gttctgtcct	aagcgtcatc	ttgagccttg	cacatgatac											2157
tcagattcct	ttcccttgct	taggagtaaa	acataatata	ctttatgggg	tgataatatac											2217
tccatagtta	tttgaagtgg	cttggaaaaa	gcaagattga	cttttgacat	tggaataaat											2277
ctacaaatca	gccttagagt	ttcatggcca	ttcacaaaac	taaaatattt	cccttgaaag											2337
gaagatggaa	ggactggagt	gtgggttggc	agaacaactg	catttcacag	cttttcctat											2397
taaattggag	cactgaatgt	taaatgcata	ccaaattatg	catgggccct	taatcacaca											2457
tacatggcta	ccagctttga	cacagcacta	ttcatcctct	ggccaaaacga	ctgtgggttaa											2517
aaacacgtgt	aaattgcttt	ttaacagctg	atactgtaaa	agacaaaagct	aaaatgcaaa											2577
attaggcttt	cattggcact	tttcgaaaaa	tatgcaacaa	atttgggatg	taatctggat											2637
ggccacttct	gtacttaatg	tgaagtattt	agataccttt	ttgaacactt	aacagtttct											2697
tcgacaatga	cttttgtaag	gattggtagt	atatatcatt	ccttatgaca	tacattgtct											2757
gttgctaatac	cttgatctt	gctgtattgt	cacctaaatt	ggtacaggta	ctgatgaaaa											2817
tctctcatgg	ataaacctaa	cactcttcgt	cacatgtttt	tcctgcagcc	tgaaggtttt											2877
taaaaggaaa	agatatcaaa	tgctgtctgc	taccaccctt	ttaaattgct	atcttttgaa											2937

```

aagcaccagt atgtgttttt agattgattt ccctatttta gggaaatgac agtcagtagt 2997
ttcagttctg atggtataag caaagcaa at aaaacgtgtt tataaaagtt gtatcttgaa 3057
acactgggtg tcaacagcta gcagcttctg tgggtcaccc cctgccttgt tagtgttacc 3117
catttatggt tatctccagc agcaatttct cta 3150

```

```

<210> 18
<211> 638
<212> BEJOK
<213> Equus caballus

```

```

<400> 18

```

```

Met Glu Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu
1          5          10          15

```

```

Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val
          20          25          30

```

```

Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala
          35          40          45

```

```

Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu
50          55          60

```

```

Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu
65          70          75          80

```

```

Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Glu Glu Val Arg Thr
          85          90          95

```

```

Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu
          100          105          110

```

```

Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Val Arg Asp
          115          120          125

```

```

Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu
          130          135          140

```

```

Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr
145          150          155          160

```

```

Lys Ala Leu Arg Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe
          165          170          175

```

```

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

```

Thr Ser Ala Pro Thr Ala Glu Asp Gln Gly Ala Glu Ala Glu Pro Glu
 195 200 205
 Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr
 210 215 220
 Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Ala Gln Phe Ser Gly Glu Lys Glu
 225 230 235 240
 Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu
 245 250 255
 Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser
 260 265 270
 Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val
 275 280 285
 Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp
 290 295 300
 Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser
 305 310 315 320
 Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val
 325 330 335
 Cys Pro Pro Val His Ala Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val
 340 345 350
 Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser
 355 360 365
 Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr
 370 375 380
 Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Thr Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile
 385 390 395 400
 Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala
 405 410 415
 Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser
 420 425 430
 Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val
 435 440 445

58 .

Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu
450 455 460

Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser
465 470 475 480

Pro Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Pro Gln Glu Gln Leu Gln
485 490 495

Thr Val Val Gly Thr Tyr His Ala Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val
500 505 510

Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg
515 520 525

Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser
530 535 540

Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly
545 550 555 560

Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro
565 570 575

Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser
580 585 590

Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly
595 600 605

Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg
610 615 620

Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
625 630 635

<210> 19
<211> 6181
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
<222> (179)..(2302)
<223>

<400> 19

gctggctggc taagtccttc ccgcgcgggc tcttgccca ctaggagcag ctcagagccg 60
cggggacagg gcgaagcggc ctgcgccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca 120

ccacccttgc cccctcggc tgccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg	178
atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly 1 5 10 15	226
ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala 20 25 30	274
gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln 35 40 45	322
acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg 50 55 60	370
aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met 65 70 75 80	418
aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys 85 90 95	466
tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg 100 105 110	514
agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr 115 120 125	562
gca cgt ccg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca gaa cag aag cgc tta Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu 130 135 140	610
aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp 145 150 155 160	658
gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu 165 170 175	706
tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp 180 185 190	754
cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala 195 200 205	802
tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys 210 215 220	850
gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln 225 230 235 240	898
tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag	946

60

Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu		
				245					250					255			
gag	gaa	gag	gcg	gct	tca	gcg	ccc	aca	gtg	gag	gac	cag	gta	gct	gaa	994	
Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu		
			260					265					270				
gct	gaa	cct	gag	cca	gcg	gaa	gaa	tac	aca	gag	caa	agt	gag	gtt	gaa	1042	
Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu		
		275						280					285				
tca	aca	gag	tat	gtc	aat	agg	cag	ttc	atg	gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	1090	
Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser		
		290					295					300					
agt	ggt	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca	gtt	gaa	aca	gtt	gag	1138	
Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu		
305					310					315					320		
gtt	gta	aac	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	gcg	tcc	cct	tca	gtc	1186	
Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val		
				325					330					335			
cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	tca	gat	cca	ctt	gtg	1234	
Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ser	Asp	Pro	Leu	Val		
			340					345						350			
aga	agg	cag	cgt	gta	caa	gat	ctt	atg	gca	caa	atg	caa	ggg	ccc	tat	1282	
Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr		
		355					360						365				
aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ttg	gat	ttt	gaa	aat	cag	acg	ctt	gat	1330	
Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp		
		370				375						380					
cct	gcc	att	gta	tcc	gca	cag	cct	atg	aac	cct	acc	cag	aac	atg	gat	1378	
Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp		
385					390					395				400			
atg	cct	cag	ctg	gtt	tgc	cct	cag	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gcc	1426	
Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala		
				405					410					415			
caa	tct	aat	caa	gtt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcc	aca	cag	gtt	cct	ttg	1474	
Gln	Ser	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu		
			420					425						430			
gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	ggg	tat	aca	gca	tct	cag	ccc	ttg	tac	cag	1522	
Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln		
		435					440						445				
cca	tct	cat	gct	acg	gag	cag	cgg	ccg	cag	aaa	gag	cca	atg	gat	cag	1570	
Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Met	Asp	Gln		
		450					455					460					
att	cag	gca	aca	ata	tct	ttg	aat	aca	gac	cag	act	aca	gca	tcc	tca	1618	
Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser		
465					470					475					480		
tcc	ctt	cct	gct	gct	tct	cag	cct	caa	gtg	ttc	cag	gct	ggg	aca	agt	1666	
Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser		
				485					490					495			
aaa	cct	ttg	cac	agc	agt	gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	cag	1714	

61

Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	
			500					505					510			
tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	aat	atg	aat	gct	cca	gtc	cct	cct	gct	aat	1762
Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Ala	Asn	
		515					520					525				
gaa	cca	gaa	acg	tta	aaa	caa	cag	agt	cag	tac	cag	gcc	act	tat	aac	1810
Gln	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	Gln	Gln	Ser	Gln	Tyr	Gln	Ala	Thr	Tyr	Asn	
		530					535					540				
cag	agt	ttt	tcc	agt	cag	cct	cac	caa	gtg	gaa	caa	aca	gag	ctt	caa	1858
Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Leu	Gln	
					550					555					560	
caa	gac	caa	ctg	caa	acg	gtg	gtt	ggc	act	tac	cat	gga	tcc	cag	gac	1906
Gln	Asp	Gln	Leu	Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp		
				565				570						575		
cag	cct	cat	caa	gtg	cct	ggt	aac	cac	cag	caa	ccc	cca	cag	cag	aac	1954
Gln	Pro	His	Gln	Val	Pro	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	
			580					585						590		
act	ggc	ttt	cca	cgt	agc	agt	cag	cct	tat	tac	aac	agt	cgt	ggg	gta	2002
Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	
		595					600						605			
tct	cga	gga	ggg	tct	cgt	ggt	gcc	aga	ggc	ttg	atg	aat	gga	tac	agg	2050
Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	
		610				615					620					
ggc	cct	gcc	aat	gga	ttt	aga	gga	gga	tat	gat	ggt	tac	cgc	cct	tca	2098
Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	
		625			630					635					640	
ttc	tcg	aac	act	cca	aac	agt	ggt	tat	tca	cag	tct	cag	ttc	act	gct	2146
Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Ser	Gln	Ser	Gln	Phe	Thr	Ala	
				645					650					655		
ccc	cgg	gac	tac	tct	ggt	tac	cag	cgg	gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	2194
Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	
			660					665						670		
aag	cga	ggc	tct	ggg	cag	agt	gga	cca	cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	cgt	2242
Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	
		675					680					685				
gga	ggg	ccc	cca	aga	ccc	aac	aga	ggg	atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	2290
Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	
		690				695					700					
caa	gtg	aat	taa	tgtgatacac	aggattatgt	ttaatcgcca	aaaacacact									2342
Gln	Val	Asn														
		705														
ggccagtgt	ccataatatg	ttaccagaag	agttattatc	tatttgttct	ccctttcagg											2402
aaacttattg	ttaaagggact	gttttcatcc	cataaagaca	ggactgcaat	tgtcagcttt											2462
acattacctg	gatattggaag	gaaactat	ttattctgca	tgttctgtcc	taagcgtcat											2522
cttgagcctt	gcacacaata	caatactcag	attcctcacc	cttgcttagg	agtaaaacat											2582
tatatactta	tgggggtgata	atatctccat	agttagtga	agtggttgg	aaaaaaatg											2642

caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtgg	2702
aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtgggtta	2762
gcaaaactgc atttcatagc ttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatat	2822
caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca	2882
ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tctttagtag	2942
tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa	3002
atatgcatca aatatggggg ataactctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat	3062
ttagatacct ttggaacact taacagtctt tctgaacaat gacttacatg gggattggct	3122
ctgtttgtca ttctcacca taattgcatt gtcactacta atccttggat cttgctgtat	3182
tgttactcaa attggttaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca	3242
cttttggca catgttttct cctgcagcct gaaagtctct aaagaaaaag atatcaaatg	3302
cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccggtat gtgttttaga	3362
ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa	3422
taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa	3482
agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagccttggg ttatgtctag tagctgttct	3542
tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttctct	3602
aaggagacac ttatgttcaa agtggtgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag	3662
tttgagatg gaaagggttag cagtgaacta gccatatgtt ctgtgttgga atttgtgcta	3722
gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt	3782
tatgtcatgg agaaataatt ccacttggta acacaaaggc taagttaatg ttattttctg	3842
tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagccg	3902
gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttctg	3962
gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta	4022
gggtgggtgga taatggggaa gcttcaatgt ttatttttaa ataaataaaa taagtctctg	4082
acttttctca tgtgtgggta tggtagatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc	4142
aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac	4202
cacaaccata tggttaattgt attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat	4262
aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa	4322
ttgaagaaaa taagttagt attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca	4382
cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtga aaagtgttt gtagtttgac	4442
ttgtttattt ttttaagtgc ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct	4502
accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc	4562

```

actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg agtctttgtt actcagtatc 4622
ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta 4682
ttttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa 4742
aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc 4802
ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc 4862
ttaatattcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct 4922
tgatattaaa aacatgacct tocaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt 4982
ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca 5042
tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga 5102
atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaaat ttcatctac 5162
ttaaggaaat agggatttgt agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc 5222
tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta 5282
acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa 5342
acttagaaa cgttgtatat ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag 5402
caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt aagtgtcctt tgaagagaga 5462
agaaacaatt ctgggtcttg tctttttaag aacaaagcta gactactgta tggtagcact 5522
gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttctct catagccttg atccttcacc 5582
gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggtg 5642
tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatatc tcttttagcg gacaacctga 5702
aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag 5762
tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtggca 5822
tggttcaact gtgtggttaa tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact 5882
tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag 5942
agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct 6002
ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttgaagc 6062
tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag 6122
tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6181

```

```

<210> 20
<211> 707
<212> БЕЛОК
<213> Mus musculus

<400> 20

```

64

Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Ser	His	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Ser	Gly	1	5	10	15
Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	20	25	30	
Ala	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	His	Pro	Ala	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Val	Gln	35	40	45	
Thr	Glu	Ala	Met	Lys	Gln	Ile	Leu	Gly	Val	Ile	Asp	Lys	Lys	Leu	Arg	50	55	60	
Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	65	70	75	80
Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	Asp	Ala	Val	Ser	Lys	85	90	95	
Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	100	105	110	
Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	115	120	125	
Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	130	135	140	
Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	145	150	155	160
Asp	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	165	170	175	
Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Val	Asp	180	185	190	
Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	195	200	205	
Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys	210	215	220	
Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	225	230	235	240
Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	245	250	255	

65

Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
 260 265 270

Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu
 275 280 285

Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
 290 295 300

Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
 305 310 315 320

Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
 325 330 335

Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
 340 345 350

Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
 355 360 365

Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
 370 375 380

Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
 385 390 395 400

Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
 405 410 415

Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
 420 425 430

Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
 435 440 445

Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
 450 455 460

Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
 465 470 475 480

Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
 485 490 495

Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
 500 505 510

66

Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn
515 520 525

Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn
530 535 540

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
545 550 555 560

Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
565 570 575

Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
580 585 590

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
595 600 605

Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
610 615 620

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
625 630 635 640

Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala
645 650 655

Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe
660 665 670

Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg
675 680 685

Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln
690 695 700

Gln Val Asn
705

<210> 21
<211> 6141
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
<222> (139)..(2262)
<223>

<400> 21
cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgcc gcccgccgc tcgcggtttt gtcccgcgtc 60

tctccccgtc cgtctctctga cttgctgggc ttgtccttcc ctcccgtttt tttcctctcc	120
tctctttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly 1 5 10	171
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu 15 20 25	219
gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly 30 35 40	267
acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile 45 50 55	315
gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp 60 65 70 75	363
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu 80 85 90	411
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala 95 100 105	459
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys 110 115 120	507
aca ata aag aag aca gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala 125 130 135	555
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp 140 145 150 155	603
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser 160 165 170	651
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe 175 180 185	699
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu 190 195 200	747
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys 205 210 215	795
gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val 220 225 230 235	843
gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa	891

68

Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln		
				240					245					250			
aat	ggg	ttg	tgt	gag	gag	gaa	gag	gcg	gct	tca	gcg	ccc	aca	gtg	gag	939	
Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu		
			255					260					265				
gac	cag	gta	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gcg	gaa	gaa	tac	aca	gag	987	
Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu		
		270					275						280				
caa	agt	gag	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gtc	aat	agg	cag	ttc	atg	gca	1035	
Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala		
		285					290				295						
gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggg	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca	1083	
Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr		
300						305				310					315		
gtt	gaa	aca	gtt	gag	gtt	gta	aac	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	1131	
Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala		
				320					325					330			
gcg	tcc	cct	tca	gtc	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	1179	
Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln		
			335					340					345				
tca	gat	cca	ctt	gtg	aga	agg	cag	cgt	gta	caa	gat	ctt	atg	gca	caa	1227	
Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln		
		350					355					360					
atg	caa	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ttg	gat	ttt	gaa	1275	
Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu		
		365				370				375							
aat	cag	acg	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tcc	gca	cag	cct	atg	aac	cct	1323	
Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro		
380						385				390					395		
acc	cag	aac	atg	gat	atg	cct	cag	ctg	gtt	tgc	cct	cag	gtt	cat	tct	1371	
Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser		
				400					405					410			
gaa	tct	aga	ctt	gcc	caa	tct	aat	caa	gtt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcc	1419	
Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Ser	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala		
			415					420					425				
aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	ggg	tat	aca	gca	tct	1467	
Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser		
		430					435					440					
cag	ccc	ttg	tac	cag	cca	tct	cat	gct	acg	gag	cag	cgg	ccg	cag	aaa	1515	
Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys		
		445				450					455						
gag	cca	atg	gat	cag	att	cag	gca	aca	ata	tct	ttg	aat	aca	gac	cag	1563	
Glu	Pro	Met	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln		
460					465					470					475		
act	aca	gca	tcc	tca	tcc	ctt	cct	gct	gct	tct	cag	cct	caa	gtg	ttc	1611	
Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe		
				480					485					490			
cag	gct	ggg	aca	agt	aaa	cct	ttg	cac	agc	agt	gga	atc	aat	gta	aat	1659	

69

Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn	
495 500 505	
gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca	1707
Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro	
510 515 520	
gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac	1755
Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr	
525 530 535	
cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa	1803
Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu	
540 545 550 555	
caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac	1851
Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr	
560 565 570	
cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa	1899
His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln	
575 580 585	
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac	1947
Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr	
590 595 600	
aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg	1995
Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu	
605 610 615	
atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat	2043
Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp	
620 625 630 635	
ggg tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag	2091
Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln	
640 645 650	
tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga	2139
Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly	
655 660 665	
tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga	2187
Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly	
670 675 680	
gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg	2235
Ala Pro Arg Gly Arg Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro	
685 690 695	
caa atg aac act cag caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt	2282
Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
700 705	
ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgtta ccataatatg ttaccagaag agttattatc	2342
tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca	2402
ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag gaaactatgt ttattctgca	2462
tggtctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc	2522
cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tgggggtgata atatctccat agttagttga	2582

agtggccttg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag 2642
 ccctagaact attcagtggg aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg 2702
 aaggagtggg gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc tttccatta aattggagca 2762
 ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg 2822
 ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca 2882
 tgtaaattgc tcttttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct 2942
 ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg ataactctga tgggctgctg 3002
 ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat 3062
 gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttcctcacca taattgcatt gtcactacta 3122
 atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggttaata ggtactgatg gaaatcgcta 3182
 atggatggat aatcataaca cttttgggtca catgttttct cctgcagcct gaaagtctt 3242
 aaagaaaaag atatcaaag cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa 3302
 gcaccggtat gtgttttaga ttcatctccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc 3362
 agttctgatg gcaaaacaaa taaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacttggt 3422
 gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg 3482
 ttatgtctag tagctgttcc tgaagtattt tcatttatct tttgtcaa ttaaccctgt 3542
 ttgaattctc tcttttctc aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcctta 3602
 ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaagggttag cagtgactta gccatatgtt 3662
 ctgtgttga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg 3722
 ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt ccacttggtg acacaaaggc 3782
 taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacctt 3842
 tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcattatta 3902
 gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt 3962
 ccacattcaa aagttttgta ggggtgtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa 4022
 ataaataaaa taagtcttg acttttctca tgtgtgtgta tggtagatca tattggaagg 4082
 gttatctgtt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc tacacttggt tgctttaaaa 4142
 gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa 4202
 atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt 4262
 atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagttagt attgaatttg agttctgaag 4322
 tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtga 4382
 aaagtgttt gtagtttgac ttgtttattt ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac 4442
 atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag 4502

```

actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg 4562
agtctttgtt actcagtatc ttctataata tgcaaagtct tgtctagagg cagaagacct 4622
tttgtttggc caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa ctgatgggcc tacatgtctc 4682
ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac 4742
cacgtgtata atgccccccc ctccccagc tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg 4802
gccattttat taccaggggc ttaatatcc taaaaagatg atttttttcc atcctttctc 4862
ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt 4922
aactctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt 4982
caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac 5042
aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt 5102
tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat aggttattgt agcttaggct gatcataccc 5162
ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta 5222
gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa 5282
tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgatatat ttcattagat taaattatat 5342
gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt 5402
aagtgtcctc tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctcg tctttttaag aacaaagcta 5462
gactactgta tgttagcact gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg 5522
catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa 5582
cttaaagtca ggttttgga tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatatc 5642
tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat 5702
ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca 5762
gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggtta tgataaatat atgacttagt 5822
cggtatgac tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg 5882
agtggcaaac tggataaaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta 5942
agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt 6002
ttgtctcaac atttgaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg 6062
gggggggggt gccagaatag tgggtcatct aataaaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa 6122
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6141

```

```

<210> 22
<211> 707
<212> БЕЛОК
<213> Mus musculus

<400> 22

```

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15
 Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
 20 25 30
 Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
 35 40 45
 Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
 50 55 60
 Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
 65 70 75 80
 Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
 85 90 95
 Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
 100 105 110
 Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
 115 120 125
 Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
 130 135 140
 Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
 145 150 155 160
 Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu
 165 170 175
 Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp
 180 185 190
 Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
 195 200 205
 Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
 210 215 220
 Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
 225 230 235 240
 Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
 245 250 255

Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
 260 265 270

Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu
 275 280 285

Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
 290 295 300

Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
 305 310 315 320

Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
 325 330 335

Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
 340 345 350

Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
 355 360 365

Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
 370 375 380

Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
 385 390 395 400

Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
 405 410 415

Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
 420 425 430

Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
 435 440 445

Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
 450 455 460

Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
 465 470 475 480

Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
 485 490 495

Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
 500 505 510

74

Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn
515 520 525

Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn
530 535 540

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
545 550 555 560

Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
565 570 575

Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
580 585 590

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
595 600 605

Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
610 615 620

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
625 630 635 640

Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala
645 650 655

Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe
660 665 670

Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg
675 680 685

Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln
690 695 700

Gln Val Asn
705

<210> 23
<211> 6114
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
<222> (139) .. (2235)
<223>

<400> 23

75

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgccgcg tgcgcgtttt gtcccgcgtc	60
tctccccgtc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcttt tttcctctcc	120
tctctttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc	171
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly	
1 5 10	
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag	219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu	
15 20 25	
gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc	267
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly	
30 35 40	
acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc	315
Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile	
45 50 55	
gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat	363
Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp	
60 65 70 75	
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg	411
Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu	
80 85 90	
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca	459
Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala	
95 100 105	
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa	507
Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys	
110 115 120	
aca ata aag aag aca gca cgt ccg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca	555
Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala	
125 130 135	
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat	603
Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp	
140 145 150 155	
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt	651
Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser	
160 165 170	
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc	699
Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe	
175 180 185	
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag	747
Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu	
190 195 200	
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa	795
Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys	
205 210 215	
gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt	843
Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val	
220 225 230 235	

76

gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln 240 245 250	891
aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu 255 260 265	939
gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu 270 275 280	987
caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala 285 290 295	1035
gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca Glu Thr Gln Phe Ser Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr 300 305 310 315	1083
gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala 320 325 330	1131
gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln 335 340 345	1179
tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln 350 355 360	1227
atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag acg ctt gat cct gcc att gta Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val 365 370 375	1275
tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat atg cct cag ctg Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu 380 385 390 395	1323
gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln 400 405 410	1371
gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr 415 420 425	1419
agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala 430 435 440	1467
acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag att cag gca aca Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr 445 450 455	1515
ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala 460 465 470 475	1563
gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His 480 485 490	1611

77

agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr 495 500 505	1659
gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr 510 515 520	1707
tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser 525 530 535	1755
agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu 540 545 550 555	1803
caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac cag cct cat caa Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln 560 565 570	1851
gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro 575 580 585	1899
cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly 590 595 600	1947
tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn 605 610 615	1995
gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr 620 625 630 635	2043
cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr 640 645 650	2091
tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser 655 660 665	2139
ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro 670 675 680	2187
aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 685 690 695	2235
tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgtg ccataatatg	2295
ttaccagaag agttattatc tatttgttct cccttttcagg aaacttattg taaagggact	2355
gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag	2415
gaaactatatt ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata	2475
caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tgggggtgata	2535
atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaaatg caagattgaa tttttgacct	2595

tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggg aattgacaaa gttaaagcat	2655
tttctttgaa aggaagatgg aaggagtggg gtgtgggtta gcaaaactgc atttcatagc	2715
tttccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt	2775
actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa	2835
acgactgtga ttaaaacaca tgtaattgc tcttttagtag tggatactgt gtaagacaaa	2895
gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg	2955
ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact	3015
taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttccctacca	3075
taattgcatt gtcatcacta atccttgat cttgctgtat tgttactcaa attggtaata	3135
ggtagtgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca cttttgggtca catgttttct	3195
cctgcagcct gaaagtctt aaagaaaaag atatcaaag cctgctgcta ccaccctttt	3255
aaattgctat ctttagaaaa gcaccgggtat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg	3315
aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa taaaacatg tttctaaaag	3375
ttgtatcttg aaactggtt gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt	3435
gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgttcc tgaagtattt tcatttatct	3495
tttgtaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttctcc aaggagacac ttatgttcaa	3555
agtgttgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggtag	3615
cagtgactta gccatatgtt ctgtgttgga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct	3675
gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgctc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt	3735
ccacttggtg acacaaaggc taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact	3795
tttagccttt tgtaaaacttt tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa	3855
ttctcagata ttcattcatta gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac	3915
tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta ggggtgggga taatggggaa	3975
gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagtcttg acttttctca tgtgtgggta	4035
tggtacatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc	4095
tacacttggt tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt	4155
attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta	4215
cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt	4275
attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa	4335
agtgtagggc agaagggtga aaagtgttt gtagtttgac ttgtttattt ttttaagttgc	4395
ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag	4455
ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa	4515

```

agtcttttcc ttaagatctg agtcttttgtt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct 4575
tgtctagagg cagaagacct tttgttttgtt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa 4635
ctgatgggcc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa 4695
ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcca 4755
ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc ttaatatcc taaaaagatg 4815
atTTTTTTTc atccttttctc ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct 4875
tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat 4935
atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt 4995
cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcatt 5055
atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat agggatttgt 5115
agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac 5175
ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc 5235
tttgccTTTa ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgatatat 5295
ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata 5355
caccctaagg aaaactcctt aagtgcctct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtcttg 5415
tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgtagcact gtacattaat agtctgttgt 5475
gaagcttgag cagtttctct catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag 5535
tatccctgat gtacttaaaa cttaaagta ggttttggtt tatttatTTg taagtcttaa 5595
tttctcttaa atactatata tcttttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg 5655
tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc 5715
aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtggttaa 5775
tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc 5835
tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc 5895
agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag 5955
tttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggT tttaaaatgg 6015
tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg 6075
ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6114

```

```

<210> 24
<211> 698
<212> БЕЛОК
<213> Mus musculus

```

```

<400> 24

```

```

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1          5          10          15

```

80

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
 20 25 30

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
 35 40 45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
 50 55 60

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
 65 70 75 80

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
 85 90 95

Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
 100 105 110

Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
 115 120 125

Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
 130 135 140

Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
 145 150 155 160

Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu
 165 170 175

Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp
 180 185 190

Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
 195 200 205

Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
 210 215 220

Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
 225 230 235 240

Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
 245 250 255

Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
 260 265 270

Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu
 275 280 285

Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
 290 295 300

Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
 305 310 315 320

Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
 325 330 335

Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
 340 345 350

Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
 355 360 365

Asn Phe Ile Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met
 370 375 380

Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val
 385 390 395 400

His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro
 405 410 415

Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr
 420 425 430

Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro
 435 440 445

Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr
 450 455 460

Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln
 465 470 475 480

Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn
 485 490 495

Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn
 500 505 510

Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser
 515 520 525

Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln
530 535 540

Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly
545 550 555 560

Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His
565 570 575

Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro
580 585 590

Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg
595 600 605

Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly
610 615 620

Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr
625 630 635 640

Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg
645 650 655

Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro
660 665 670

Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly
675 680 685

Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
690 695

<210> 25
<211> 3548
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
<222> (179)..(2257)
<223>

<400> 25
gctggctggc taagtccctc ccgcgcgggc tcttgtccca ctaggagcag ctcagagccg 60
cggggacagg gcgaagcggc ctgcgcccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca 120
ccacccttgc cccctcgggc tgccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg 178
atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga 226

83

Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Ser	His	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Ser	Gly	
1				5					10					15		
ccg	ccg	ccg	ccg	tcc	ggg	tcc	tcc	ggg	agt	gag	gag	gag	gcc	ggg	gca	274
Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	
			20					25					30			
gct	gag	ccg	gct	tct	cag	cat	ccg	gca	acc	ggc	acc	ggc	gcc	gtc	cag	322
Ala	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	His	Pro	Ala	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Val	Gln	
			35				40					45				
acc	gag	gcc	atg	aag	cag	att	ctc	ggc	gta	atc	gac	aag	aaa	ctt	cgg	370
Thr	Glu	Ala	Met	Lys	Gln	Ile	Leu	Gly	Val	Ile	Asp	Lys	Lys	Leu	Arg	
	50					55				60						
aac	ctg	gag	aag	aaa	aag	ggg	aaa	ctt	gat	gat	tac	cag	gaa	cga	atg	418
Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	
65					70				75					80		
aat	aaa	ggg	gaa	agg	ctc	aat	caa	gac	cag	ctg	gat	gcc	gta	tct	aag	466
Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	Asp	Ala	Val	Ser	Lys	
				85				90						95		
tac	cag	gaa	gtc	aca	aat	aat	ttg	gag	ttt	gca	aag	gaa	tta	cag	agg	514
Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	
			100					105					110			
agt	ttc	atg	gca	tta	agt	caa	gat	att	cag	aaa	aca	ata	aag	aag	aca	562
Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	
		115					120					125				
gca	cgt	cgg	gaa	cag	ctt	atg	aga	gaa	gaa	gca	gaa	cag	aag	cgc	tta	610
Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	
			130			135					140					
aaa	act	gta	ctt	gag	tta	cag	tat	gta	ttg	gat	aag	ctg	gga	gat	gat	658
Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	
145					150				155					160		
gat	gtg	aga	aca	gat	ctg	aaa	caa	ggg	ttg	agt	gga	gtg	cca	ata	ttg	706
Asp	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	
				165				170						175		
tct	gag	gag	gag	ttg	tca	ttg	ctg	gat	gag	ttc	tac	aag	ctc	gta	gat	754
Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Val	Asp	
			180					185					190			
cct	gag	cgt	gac	atg	agt	tta	agg	tta	aat	gag	cag	tat	gaa	cat	gcc	802
Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	
			195				200					205				
tca	att	cac	ttg	tgg	gat	ttg	ctg	gaa	ggg	aaa	gaa	aag	cct	gtg	tgt	850
Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys	
			210			215					220					
gga	aca	acc	tat	aaa	gct	cta	aag	gaa	att	gtt	gag	cgt	gtt	ttc	cag	898
Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	
225					230				235					240		
tca	aac	tac	ttt	gat	agc	act	cac	aat	cat	caa	aat	ggg	ttg	tgt	gag	946
Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	
				245				250						255		
gag	gaa	gag	gag	gct	tca	gag	ccc	aca	gtg	gag	gac	cag	gta	gct	gaa	994

84

Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu	
260 265 270	
gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa	1042
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu	
275 280 285	
tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc	1090
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser	
290 295 300	
agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca gtt gaa aca gtt gag	1138
Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu	
305 310 315 320	
gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct gcg tcc cct tca gtc	1186
Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val	
325 330 335	
cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag tca gat cca ctt gtg	1234
Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val	
340 345 350	
aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa atg caa ggg ccc tat	1282
Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr	
355 360 365	
aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa aat cag acg ctt gat	1330
Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp	
370 375 380	
cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat	1378
Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp	
385 390 395 400	
atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc	1426
Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala	
405 410 415	
caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg	1474
Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu	
420 425 430	
gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag	1522
Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln	
435 440 445	
cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag	1570
Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln	
450 455 460	
att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca	1618
Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser	
465 470 475 480	
tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt	1666
Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser	
485 490 495	
aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag	1714
Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln	
500 505 510	
tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat	1762

85

Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn	
515 520 525	
gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac	1810
Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn	
530 535 540	
cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa	1858
Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln	
545 550 555 560	
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac	1906
Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp	
565 570 575	
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac	1954
Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn	
580 585 590	
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta	2002
Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val	
595 600 605	
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg	2050
Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg	
610 615 620	
ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca	2098
Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser	
625 630 635 640	
ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct	2146
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala	
645 650 655	
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc	2194
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe	
660 665 670	
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat	2242
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gln Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn	
675 680 685	
ata ttg tgg tgg tga tcctagctcc tatgtggagc ttctgttctg gccttggaag	2297
Ile Leu Trp Trp	
690	
aactgttcat agtcgcgatg taggttacat gtttaggaata catttatctt ttccagactt	2357
gttgctaaag attaaatgaa atgctctgtt tctaaaattt catcttgaat ccaaatttta	2417
atctttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag aacattttct ctgcctcaga	2477
aaagcgtttt tccaactgga aatttatattt tcaggcttta aaacctgcta aatgttttta	2537
ggaagtagcct actgaaactt ttgtgaagac atttttgga cgagcttgaa catttatata	2597
aatttattac cctctttgat ttttgaaaca tgcatattat atttaggctg agaagccctt	2657
caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacat ttagaattga cataactaat	2717
ctaaacttga acacttttag gaccaatggt agtgttctaa ataccaacat atttctgatg	2777
tttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat taaaatttag aatgacaagc	2837

```

ttaagaggct ttagtttcat ttgttttca agtaatgaaa aataatttct tacatgggca 2897
gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg taatctgatg ttctaaatgg 2957
ttctottatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca gtttttggct ggccatgaca 3017
tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt aatttgaatg ctagtggcaa 3077
ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg gtcactctggg aaaaatactg 3137
aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc ttctatccca cttttagca 3197
tattctatga aagttgagtt aaatgatagc taaaatatct gtttcaacag catgtaaaaa 3257
gttattttta ctgttacaag tcattataca attttgaatg ttctgtagtt tctttttaac 3317
agtttaggta caaagggtctg ttttcattct ggtgcttttt attaattttg atagtatgat 3377
gtcacttctt attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga atgtgagctc catgagagca 3437
ggtaacctgt ttgtcttcac tgctgtatct attccaacg cctcatgaca gtgcctggca 3497
catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa aaaaaaaaaa a 3548

```

```

<210> 26
<211> 692
<212> BEJOK
<213> Mus musculus

```

```

<400> 26

```

```

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
1          5          10          15

```

```

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
          20          25          30

```

```

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
          35          40          45

```

```

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
          50          55          60

```

```

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
          65          70          75          80

```

```

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
          85          90          95

```

```

Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
          100          105          110

```

```

Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
          115          120          125

```

Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
 130 135 140
 Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
 145 150 155 160
 Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu
 165 170 175
 Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp
 180 185 190
 Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
 195 200 205
 Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
 210 215 220
 Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
 225 230 235 240
 Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
 245 250 255
 Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
 260 265 270
 Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu
 275 280 285
 Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
 290 295 300
 Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
 305 310 315 320
 Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
 325 330 335
 Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
 340 345 350
 Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
 355 360 365
 Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
 370 375 380

Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
385 390 395 400

Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
405 410 415

Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
420 425 430

Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
435 440 445

Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
450 455 460

Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
465 470 475 480

Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
485 490 495

Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
500 505 510

Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn
515 520 525

Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn
530 535 540

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
545 550 555 560

Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
565 570 575

Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
580 585 590

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
595 600 605

Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
610 615 620

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
625 630 635 640

Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala
645 650 655

Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe
660 665 670

Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn
675 680 685

Ile Leu Trp Trp
690

<210> 27
<211> 3508
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<220>
<221> КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
<222> (139)..(2217)
<223>

<400> 27
cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc 60
tctccccgtc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcgtt tttcctctcc 120
tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc 171
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
1 5 10
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag 219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu
15 20 25
gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc 267
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly
30 35 40
acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc 315
Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile
45 50 55
gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat 363
Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp
60 65 70 75
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg 411
Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu
80 85 90
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca 459
Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala
95 100 105
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa 507
Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys
110 115 120

90

aca ata aag aag aca gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala 125 130 135	555
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp 140 145 150 155	603
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser 160 165 170	651
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe 175 180 185	699
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu 190 195 200	747
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys 205 210 215	795
gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val 220 225 230 235	843
gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln 240 245 250	891
aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu 255 260 265	939
gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu 270 275 280	987
caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala 285 290 295	1035
gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr 300 305 310 315	1083
gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala 320 325 330	1131
gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln 335 340 345	1179
tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln 350 355 360	1227
atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu 365 370 375	1275

91

aat cag acg ctt gat cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro 380 385 390 395	1323
acc cag aac atg gat atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser 400 405 410	1371
gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala 415 420 425	1419
aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser 430 435 440	1467
cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys 445 450 455	1515
gag cca atg gat cag att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln 460 465 470 475	1563
act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe 480 485 490	1611
cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn 495 500 505	1659
gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro 510 515 520	1707
gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr 525 530 535	1755
cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu 540 545 550 555	1803
caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr 560 565 570	1851
cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln 575 580 585	1899
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr 590 595 600	1947
aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu 605 610 615	1995
atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp 620 625 630 635	2043

92

ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag 2091
 Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln
 640 645 650
 tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga 2139
 Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly
 655 660 665
 tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga 2187
 Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly
 670 675 680
 gcc cca cga ggt aat ata ttg tgg tgg tga tccatagctcc tatgtggagc 2237
 Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp
 685 690
 ttctgttctg gccttggaag aactgttcat agtcgcgatg taggttacat gtttaggaata 2297
 catttatctt ttccagactt gttgctaaag attaaatgaa atgctctgtt tctaaaattt 2357
 catcttgaat ccaaatttta atttttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag 2417
 aacattttct ctgcctcaga aaagcgtttt tccaactgga aattttattt tcaggtctta 2477
 aaacctgcta aatgttttta ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa 2537
 cgagcttgaa catttatata aatttattac cctctttgat ttttgaaaca tgcataattat 2597
 atttaggctg agaagccctt caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacctat 2657
 ttagaattga cataactaat ctaaacttga acacttttag gaccaatgtt agtgttctaa 2717
 ataccaacat atttctgatg ttttaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat 2777
 taaaaatttag aatgacaagc ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa 2837
 aataatttct tacatgggca gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg 2897
 taatctgatg ttctaaatgg ttctcttatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca 2957
 gtttttggtt ggccatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt 3017
 aatttgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg 3077
 gtcactctggg aaaaatactg aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg gggttatgtt 3137
 ttctatccca cctttagtaga tattctatga aagttgagtt aaatgatagc taaaatatct 3197
 gtttcaacag catgtaaaaa gttattttta ctgttacaag tcattatata attttgaatg 3257
 ttctgtagtt tcttttttaac agtttaggta caaaggctctg ttttcattct ggtgcttttt 3317
 attaatattg atagtatgat gtcacttcct attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga 3377
 atgtgagctc catgagagca ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg 3437
 cctcatgaca gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa 3497
 aaaaaaaaa a 3508

<210> 28
 <211> 692
 <212> BEJOK

93

<213> Mus musculus

<400> 28

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
 20 25 30

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
 35 40 45

Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg
 50 55 60

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met
 65 70 75 80

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys
 85 90 95

Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg
 100 105 110

Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr
 115 120 125

Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu
 130 135 140

Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp
 145 150 155 160

Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu
 165 170 175

Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp
 180 185 190

Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala
 195 200 205

Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys
 210 215 220

Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln
 225 230 235 240

94

Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu
245 250 255

Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu
260 265 270

Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu
275 280 285

Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser
290 295 300

Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu
305 310 315 320

Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
325 330 335

Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val
340 345 350

Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr
355 360 365

Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp
370 375 380

Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp
385 390 395 400

Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala
405 410 415

Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu
420 425 430

Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln
435 440 445

Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln
450 455 460

Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser
465 470 475 480

Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser
485 490 495

95

Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln
500 505 510

Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn
515 520 525

Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn
530 535 540

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln
545 550 555 560

Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp
565 570 575

Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn
580 585 590

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val
595 600 605

Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg
610 615 620

Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser
625 630 635 640

Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala
645 650 655

Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe
660 665 670

Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn
675 680 685

Ile Leu Trp Trp
690

<210> 29
<211> 2109
<212> ДНК
<213> Gallus gallus

<220>
<221> КОДИРУЮЩАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
<222> (1)..(2109)
<223>

<400> 29
atg ccc tcg gct acc aac ggc acc atg gcg agc agc agc ggg aag gcg

48

96

Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Asn	Gly	Thr	Met	Ala	Ser	Ser	Ser	Gly	Lys	Ala			
1				5					10					15				
ggc	ccg	ggc	ggc	aac	gag	cag	gcc	ccg	gcg	gcg	gca	gcg	gcg	gcc	ccg		96	
Gly	Pro	Gly	Gly	Asn	Glu	Gln	Ala	Pro	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Pro			
			20					25					30					
cag	gcg	tcg	ggc	ggc	agc	atc	acc	tcg	gtt	cag	acc	gag	gcc	atg	aag		144	
Gln	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Thr	Ser	Val	Gln	Thr	Glu	Ala	Met	Lys			
		35					40					45						
cag	atc	ttg	gga	gtg	atc	gac	aaa	aag	ctc	cgc	aac	ctc	gag	aag	aaa		192	
Gln	Ile	Leu	Gly	Val	Ile	Asp	Lys	Lys	Leu	Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Lys			
	50					55					60							
aag	agc	aaa	ctt	gac	gat	tac	cag	gaa	cga	atg	aac	aag	ggg	gaa	cgt		240	
Lys	Ser	Lys	Leu	Asp	Asp	Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	Asn	Lys	Gly	Glu	Arg			
65					70				75					80				
cta	aat	caa	gat	caa	ctg	gat	gca	gtg	tca	aaa	tac	cag	gaa	gtg	aca		288	
Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	Asp	Ala	Val	Ser	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val	Thr			
			85					90					95					
aat	aac	ctg	gaa	ttc	gct	aaa	gaa	ctg	cag	agg	agc	ttt	atg	gca	ctg		336	
Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu			
		100					105						110					
agc	caa	gat	atc	cag	aaa	aca	ata	aaa	aag	acg	gct	cgc	agg	gag	cag		384	
Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln			
		115				120						125						
ctg	atg	aga	gaa	gag	gct	gag	cag	aag	cgt	tta	aag	act	gtg	cta	gag		432	
Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu			
	130					135					140							
ctg	cag	ttc	att	ttg	gac	aag	ttg	ggc	gac	gat	gaa	gtg	cgc	agt	gac		480	
Leu	Gln	Phe	Ile	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Val	Arg	Ser	Asp			
145					150				155					160				
ttg	aaa	caa	gga	tca	aat	gga	gta	ccg	gta	ctg	aca	gag	gag	gaa	ctg		528	
Leu	Lys	Gln	Gly	Ser	Asn	Gly	Val	Pro	Val	Leu	Thr	Glu	Glu	Glu	Leu			
			165				170							175				
aca	atg	ctg	gat	gaa	ttt	tac	aag	cta	gtt	tac	cct	gaa	agg	gac	atg		576	
Thr	Met	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Val	Tyr	Pro	Glu	Arg	Asp	Met			
		180					185						190					
aac	atg	agg	ttg	aat	gag	cag	tat	gag	caa	gca	tct	gtt	cac	ctg	tgg		624	
Asn	Met	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	Gln	Ala	Ser	Val	His	Leu	Trp			
		195				200						205						
gac	tta	ctg	gaa	ggg	aag	gaa	aaa	ccc	gtt	tgt	gga	aca	acc	tat	aaa		672	
Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys			
	210				215						220							
gcc	ctg	aag	gag	gtt	gtt	gaa	cgt	att	ctt	caa	act	agt	tac	ttt	gat		720	
Ala	Leu	Lys	Glu	Val	Val	Glu	Arg	Ile	Leu	Gln	Thr	Ser	Tyr	Phe	Asp			
225					230					235					240			
agc	acc	cat	aac	cat	cag	aac	ggg	tta	tgt	gag	gaa	gaa	gag	gca	gca		768	
Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala			
			245				250							255				
ccc	aca	cct	gca	gta	gaa	gac	act	gta	gca	gaa	gct	gag	cct	gat	cca		816	

Pro	Thr	Pro	Ala	Val	Glu	Asp	Thr	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Asp	Pro		
			260					265					270				
gca	gaa	gaa	ttt	act	gaa	cct	act	gaa	gtt	gaa	tcg	act	gag	tat	gta	864	
Ala	Glu	Glu	Phe	Thr	Glu	Pro	Thr	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val		
			275					280					285				
aac	aga	caa	ttc	atg	gca	gag	act	cag	ttc	agc	agt	agt	gag	aag	gaa	912	
Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Ser	Glu	Lys	Glu		
			290					295					300				
cag	gta	gat	gag	tgg	aca	gtt	gaa	acg	gtt	gag	gtt	gta	aat	tca	ctg	960	
Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu		
			305					310							320		
cag	caa	caa	aca	caa	gct	aca	tct	cct	cca	gtt	cct	gaa	cct	cat	aca	1008	
Gln	Gln	Gln	Thr	Gln	Ala	Thr	Ser	Pro	Pro	Val	Pro	Glu	Pro	His	Thr		
					325					330					335		
ctc	act	act	gtg	gct	caa	gca	gat	cct	ctt	gtt	aga	aga	cag	aga	gta	1056	
Leu	Thr	Thr	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val		
					340					345					350		
cag	gac	ctt	atg	gcc	cag	atg	cag	ggt	cca	tat	aac	ttc	atg	cag	gac	1104	
Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Met	Gln	Asp		
			355					360					365				
tct	atg	ctg	gag	ttt	gag	aac	cag	aca	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tct	1152	
Ser	Met	Leu	Glu	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser		
			370					375					380				
gca	cag	ccc	atg	aat	cca	gca	cag	aat	ttg	gac	atg	ccg	caa	atg	gtc	1200	
Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Ala	Gln	Asn	Leu	Asp	Met	Pro	Gln	Met	Val		
						390				395					400		
tgc	cct	cca	gtt	cat	act	gag	tca	aga	ctt	gcc	cag	cct	aat	caa	gtt	1248	
Cys	Pro	Pro	Val	His	Thr	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val		
						405				410					415		
cct	gtg	caa	cca	gaa	gct	acg	cag	gtt	ccc	ttg	gtt	tca	tct	aca	agt	1296	
Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser		
						420				425					430		
gag	gga	tat	aca	gcc	tcc	cag	ccc	atg	tat	cag	cct	tct	cat	acc	aca	1344	
Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Met	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Thr	Thr		
						435				440					445		
gag	caa	cgg	cca	cag	aag	gaa	tcc	att	gac	cag	att	cag	gct	tca	atg	1392	
Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Ser	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Ser	Met		
						450				455			460				
tca	ctg	aat	gca	gac	cag	acc	ccg	tca	tca	tca	tca	ctt	ccc	act	gca	1440	
Ser	Leu	Asn	Ala	Asp	Gln	Thr	Pro	Ser	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Thr	Ala		
						465				470			475		480		
tcc	cag	ccg	caa	gtt	ttc	caa	gct	gga	tct	agc	aaa	cct	ttg	cat	agc	1488	
Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Ser	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser		
						485				490					495		
agc	gga	atc	aat	gtt	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	aca	gta	1536	
Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val		
						500				505					510		
ttc	aac	atg	aat	gca	cct	gtt	cct	cct	gtt	aat	gag	cca	gaa	gcc	ctt	1584	

98

Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Ala	Leu		
		515					520					525					
aag	caa	caa	aat	cag	tac	cag	gcc	agt	tac	aac	cag	agt	ttc	tcc	aat	1632	
Lys	Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Asn		
	530					535				540							
cag	cca	cac	caa	gta	gaa	caa	tca	gat	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctc	cag	1680	
Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Ser	Asp	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln		
545					550					555					560		
aca	gtg	gtt	ggt	act	tac	cat	ggt	tct	ccg	gac	cag	acc	cat	caa	gtg	1728	
Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Pro	Asp	Gln	Thr	His	Gln	Val		
			565						570					575			
gca	gga	aac	cac	cag	caa	cct	ccc	cag	cag	aat	act	gga	ttt	cca	cgc	1776	
Ala	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg		
			580					585						590			
aac	agt	cag	cct	tat	tac	aac	agt	cgg	gga	gtg	tct	cgt	ggt	gga	tca	1824	
Asn	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser		
		595					600					605					
cgt	ggg	act	cgt	gga	ttg	atg	aat	ggt	tac	agg	gga	cct	gca	aat	gga	1872	
Arg	Gly	Thr	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly		
	610					615					620						
ttt	aga	gga	gga	tat	gat	ggc	tac	cgt	cct	tca	ttt	tcc	aac	act	ccg	1920	
Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro		
625					630					635					640		
aac	agt	ggt	tac	acg	cag	ccc	caa	ttt	aat	gct	cct	cga	gat	tat	tca	1968	
Asn	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Pro	Gln	Phe	Asn	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser		
			645						650					655			
aac	tac	cag	cgg	gat	gga	tat	cag	cag	aac	ttc	aaa	cgt	ggt	tct	gga	2016	
Asn	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly		
		660						665					670				
caa	agt	ggg	cct	cgg	gga	gct	cct	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	2064	
Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg		
		675				680						685					
cca	aac	aga	ggg	atg	cct	caa	atg	aac	gct	cag	caa	gtg	aat	taa		2109	
Pro	Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Ala	Gln	Gln	Val	Asn				
	690					695					700						

<210> 30
 <211> 702
 <212> BELJOK
 <213> Gallus gallus

<400> 30

Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Asn	Gly	Thr	Met	Ala	Ser	Ser	Ser	Gly	Lys	Ala
1				5					10					15	

Gly	Pro	Gly	Gly	Asn	Glu	Gln	Ala	Pro	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Pro
			20					25					30		

99

Gln Ala Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Val Gln Thr Glu Ala Met Lys
 35 40 45

Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys
 50 55 60

Lys Ser Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg
 65 70 75 80

Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr
 85 90 95

Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu
 100 105 110

Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln
 115 120 125

Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu
 130 135 140

Leu Gln Phe Ile Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Ser Asp
 145 150 155 160

Leu Lys Gln Gly Ser Asn Gly Val Pro Val Leu Thr Glu Glu Glu Leu
 165 170 175

Thr Met Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Tyr Pro Glu Arg Asp Met
 180 185 190

Asn Met Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu Gln Ala Ser Val His Leu Trp
 195 200 205

Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys
 210 215 220

Ala Leu Lys Glu Val Val Glu Arg Ile Leu Gln Thr Ser Tyr Phe Asp
 225 230 235 240

Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala
 245 250 255

Pro Thr Pro Ala Val Glu Asp Thr Val Ala Glu Ala Glu Pro Asp Pro
 260 265 270

Ala Glu Glu Phe Thr Glu Pro Thr Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val
 275 280 285

100

Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Ser Glu Lys Glu
290 295 300

Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu
305 310 315 320

Gln Gln Gln Thr Gln Ala Thr Ser Pro Pro Val Pro Glu Pro His Thr
325 330 335

Leu Thr Thr Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val
340 345 350

Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Met Gln Asp
355 360 365

Ser Met Leu Glu Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser
370 375 380

Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Leu Asp Met Pro Gln Met Val
385 390 395 400

Cys Pro Pro Val His Thr Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val
405 410 415

Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser
			420					425					430		

Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Met Tyr Gln Pro Ser His Thr Thr
435 440 445

Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Ser Ile Asp Gln Ile Gln Ala Ser Met
450 455 460

Ser Leu Asn Ala Asp Gln Thr Pro Ser Ser Ser Ser Leu Pro Thr Ala
465 470 475 480

Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Ser Ser Lys Pro Leu His Ser
485 490 495

Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val
500 505 510

Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Ala Leu
515 520 525

Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Asn
530 535 540

101

Gln Pro His Gln Val Glu Gln Ser Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln
545 550 555 560

Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Pro Asp Gln Thr His Gln Val
565 570 575

Ala Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg
580 585 590

Asn Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser
595 600 605

Arg Gly Thr Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly
610 615 620

Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro
625 630 635 640

Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Pro Gln Phe Asn Ala Pro Arg Asp Tyr Ser
645 650 655

Asn Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly
660 665 670

Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg
675 680 685

Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Ala Gln Gln Val Asn
690 695 700

<210> 31
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> Праймер T3

<400> 31
aattaaccct cactaaaggg

20

<210> 32
<211> 19
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> Праймер T7

<400> 32
taatacgact cactatagg

19

102

<210> 33
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> праймер

<400> 33
 aaggtttgaa tggagtgc 18

<210> 34
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> праймер

<400> 34
 tgctcctttt caccactg 18

<210> 35
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Праймер GASPD

<400> 35
 gggctgcttt taactctg 18

<210> 36
 <211> 18
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Праймер GASPD

<400> 36
 ccaggaaatg agcttgac 18

<210> 37
 <211> 25
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 37

Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys
 1 5 10 15

Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu
 20 25

<210> 38

103

<211> 22
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> праймер

<400> 38
 aggtsharct gcagsagtcw gg

22

<210> 39
 <211> 23
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> праймер

<400> 39
 ctcgagttaa ttcacttgct gag

23

<210> 40
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<400> 40

Ser Tyr Trp Ile Glu
 1 5

<210> 41
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<400> 41

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 42
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<400> 42

Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Ala Gln Asp
 1 5 10

<210> 43
 <211> 111
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

104

<400> 43

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ser Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Ala Gln Asp His Val
 100 105 110

<210> 44

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 44

Ser Phe Gly Met His
 1 5

<210> 45

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 45

Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 46

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 46

105

Ile Gly Thr Thr Thr Gly Pro Arg His His Phe
1 5 10

<210> 47
<211> 113
<212> БЕЖОК
<213> Mus musculus

<400> 47

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Thr Ile Gly Thr Thr Thr Gly Pro Arg His His Phe Thr Leu
100 105 110

Arg

<210> 48
<211> 15
<212> БЕЖОК
<213> Mus musculus

<400> 48

Ser Ser Lys Asn Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 49
<211> 7
<212> БЕЖОК
<213> Mus musculus

<400> 49

Arg Val Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

106

<210> 50
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<400> 50

Ala Gln Leu Leu Glu Leu Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 51
 <211> 109
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<400> 51

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

Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Asn Leu Leu His Ser Asn
 20 25 30

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
 35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Val Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asn
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Glu Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile Ser
 65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Leu Leu
 85 90 95

Glu Leu Pro Tyr Thr Ser Glu Gly Thr Lys Arg Trp Glu
 100 105

<210> 52
 <211> 333
 <212> ДНК
 <213> Mus musculus

<400> 52

cagggttcagc tgcagcagtc tggagctgag ctgatgaagc ctggggcctc agtgaagata 60
 tcctgcaagg ctactggcta cacattcagt agctactgga tagagtgggt aaagcagagg 120
 cctggacatg gccttgagt gattggagag attttacctg gaagtggtag tactaactac 180
 aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattc actgcagata catcctcaa cacagcctac 240
 atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtgc aagttactac 300
 tgggtacttcg atgtctgggc gcaggaccac gta 333

<210> 53
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Mus musculus

 <400> 53
 attgtgatga cgcaggctgc cttctccaat ccagtcactc ttggaacatc agcttccatc 60
 tcctgcagggt ctagtaagaa tctcctacat agtaatggca tcacttattt gtattggtat 120
 ctgcagaggc caggccagtc tcctcagctc ctgatatatc ggggtgtccaa tctggcctca 180
 ggagtcccaa acagggttcag tggcagtgag tcaggaactg atttcacact gagaatcagc 240
 agagtggagg ctgaggatgt ggggtgtttat tactgtgctc aactgctaga actcccgtac 300
 acgtcggagg ggaccaagcg ctgggag 327

 <210> 54
 <211> 22
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> праймер

 <400> 54
 aggtsharct gcagsagtcw gg 22

 <210> 55
 <211> 34
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> праймер

 <400> 55
 tgaggagacg gtgaccgtgg tcccttggcc ccag 34

 <210> 56
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> праймер

 <400> 56
 tccgatatcc agctgaccsa gtctcca 27

 <210> 57
 <211> 31
 <212> ДНК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> праймер

108

<400> 57
gtttgatctc cagcttggtta cchscdcca a 31

<210> 58
<211> 15
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> праймер

<400> 58
agtcacgacg ttgta 15

<210> 59
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная

<220>
<223> праймер

<400> 59
caggaaacag ctagac 17

<210> 60
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Mus musculus

<400> 60

Ser Tyr Asp Met Ser
1 5

<210> 61
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Mus musculus

<400> 61

Tyr Ile Ser Ser Gly Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 62
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Mus musculus

<400> 62

His Phe Tyr Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
1 5 10

109

<210> 63
 <211> 109
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<400> 63

Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Ile Arg Gln
 20 25 30

Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ala
 35 40 45

Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser
 50 55 60

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg His Phe Tyr Arg Phe
 85 90 95

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 100 105

<210> 64
 <211> 15
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<400> 64

Ser Ala Gly Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser
 1 5 10 15

<210> 65
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

<400> 65

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
 1 5

<210> 66
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus

110

<400> 66

Gln Gln Asp Asp Arg Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 67

<211> 113

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 67

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

Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly Asp Arg Ile Thr Ile Thr
20 25 30

Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Val Ala Trp Tyr Gln Gln
35 40 45

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

Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp
65 70 75 80

Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr
85 90 95

Phe Cys Gln Gln Asp Asp Arg Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Pro
100 105 110

Ser

<210> 68

<211> 327

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 68

gggggaggct tagtgaagcc tggagggtcc ctgaaactct cctgtgcagc ctctggattc 60
gctttcagta gctatgacat gtcttggatt cgccagactc cggagaagag gctggaatgg 120
gtcgcataca ttagcagtgg tgctggtagc acctactatc cagacactgt gaaaggccga 180
ttcaccgtct ccagagacaa tgccaagaac accctgtatc tgcaaatgag cagtctgaag 240
tctgaggaca cagccatgta ttactgtgca agacatttct accgctttga ctactggggc 300
caagggaacca cggtcaccgt ctctctca 327

111

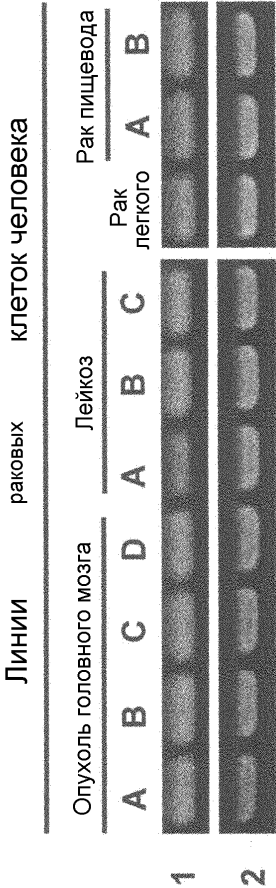
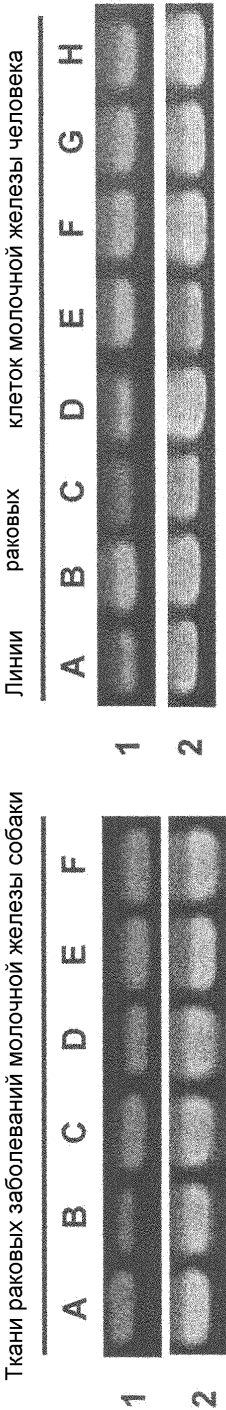
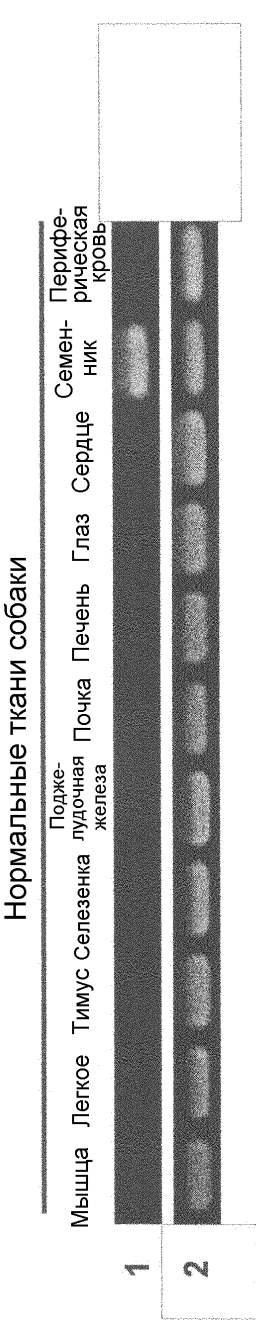
<210> 69
<211> 339
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 69
ctactgctct gtgtgtcttg tgctcctggg agtattgtga tgaccagac tcccaaattc 60
ctgcttgat cagcaggaga caggattacc atcacctgca aggccagtca gagtgtgagt 120
aatgatgtag cttggtacca acagaagcca gggcagctc ctaaactact gatatactat 180
gcatccaatc gctacactgg agtccctgat cgcttcactg gcagtggata tgggacggat 240
ttcactttca ccatcagcac tgtgcaggct gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag 300
gatgataggt ttctctcac gttcgggtgct ggaccaagc 339

<210> 70
<211> 339
<212> ДНК
<213> Mus musculus

<400> 70
gatgtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgcagc ctggagggtc ccggaaactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctttggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120
ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatac attagtagtg gcagtagtac catctactat 180
gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccaagaa caccctgttc 240
ctgcaaatga ccagtctaag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagtactata 300
ggtacgacta ctgggccaag gcaccacttc acgtccgc 339

ФИГ. 1





ФИГ. 2